KRITISCHE BETRACHTUNGEN ZUR PHARMAZEUTISCH RELEVANTEN POLYMORPHIEFORSCHUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

THOMAS M. THRON
aus Nürnberg

Marburg/Lahn 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0053

KRITISCHE BETRACHTUNGEN ZUR PHARMAZEUTISCH RELEVANTEN POLYMORPHIEFORSCHUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

THOMAS M. THRON

aus Nürnberg

Marburg/Lahn 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn
als Dissertation angenommen am: 7.2.1979
Tag der mündlichen Prüfung am : 7.2.1979
Berichterstatter: Prof. Dr. P.H. List
Mitberichterstatter: Prof. Dr. S. Ebel

Die vorliegende Arbeit "Kritische Betrachtungen zur pharmazeutisch relevanten Polymorphieforschung" entstand an dem von

Herrn Prof. Dr. P.H. List

geleiteten Institut für Pharmazeutische Technologie der Philipps-Universität Marburg/Lahn.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P.H. List, danke ich sehr herzlich für das Thema dieser Arbeit, für Ratschläge bei ihrer Durchführung und für eine großzügige Förderung in jeglicher Hinsicht.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danke ich nicht zuletzt folgenden Personen und Institutionen:

Allen Verantwortlichen des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie,

der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die materielle Unterstützung zur Beschaffung einer DTA/TG-Anlage,

der Firma Schering AG, Berlin, für die Überlassung von Untersuchungssubstanzen,

Herrn Apotheker E. Leykauf, Steinhagen, für die Konstruktion der Lösungszellen und den Umbau des Thermomikroskops.

Für Susanne

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einleitung und Problemstellung 1

2 Polymorphie in Arznei- und Ergänzungsbüchern 4

3 Grundlagen 9
3.1 Geschichtliches 9
3.2 Kriterien der Polymorphie 10
3.2.1 Polymorphie im engeren Sinn 11
3.2.2 Stabilität polymorpher Modifikationen 11
3.2.3 Pseudopolymorphie 14
3.2.4 Amorpher Zustand 15
3.3 Nachweis der Polymorphie 15
3.3.1 Mikroskopische Methoden 16
3.3.1.1 Optische Kristallographie 16
3.3.1.2 Thermomikroskopie 16
3.3.2 Infrarotspektroskopie 18
3.3.3 Thermoanalyse 19
3.3.3.1 DTA 20
3.3.3.2 Simultane DTA/DTG 27
3.3.3.3 Geräteaufbau 28
3.3.4 Röntgenbeugungsanalyse 30
3.4 Herstellung polymorpher Formen 30

4 Untersuchungen 34
4.1 Auswahl der Substanzen 34
4.2 Differentialthermoanalytische Untersuchungen 35
4.2.1 Chlormadinonacetat 35
4.2.2 Cortisonacetat 38
4.2.3 Desoxycorticosteronacetat 50
4.2.4 Dexamethason 55
4.2.5 Fluorhydrocortisonacetat 58
4.2.6 Mesterolon 66
4.2.7 Prednisolonacetat 70
4.2.8 Prednisolon 71
4.2.9 Phänomen der exothermen Vorreaktion 77
4.2.9.1 Zusammenhang zwischen Aufheizgeschwindigkeit und Peakfläche 79

Seite

4.2.9.2 Konstruktion eines Kühlsystems 81
4.2.9.3 Prednisolonsolvat 83
4.3 Infrarotspektroskopische Untersuchungen 85
4.3.1 Vorbemerkungen zur Infrarotspektroskopie pseudopolymorpher Formen 85
4.3.2 Aufnahme von Feststoffspektren 86
4.3.3 Praktischer Teil 86
4.3.3.1 Thermisch nicht belastete Prednisolonkristallisate 87
4.3.3.2 Kontinuierlich thermisch belastetes Prednisolonhydrat 93
4.4 Thermomikroskopische Untersuchungen 98
4.4.1 Apparaturen zur Thermomikroskopie 98
4.4.2 Untersuchungen 101
4.4.2.1 Thermisch nicht belastete Kristallisate 101
4.4.2.2 Thermisch belastetes Prednisolonhydrat 105
4.4.3 Versuch der Interpretation 111
4.4.3.1 Aussagen von Wunderlich 111
4.4.3.2 Aussagen von Elias, Leutwein und Sommer-Kulaszewski 113
4.4.3.3 Folgerungen für eigene Versuche 114
4.5 Bestimmung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit 116
4.5.1 Theoretische Überlegungen zur Löslichkeit 116
4.5.2 Bestimmung der Löslichkeit in Hilfslösungsmitteln 119
4.5.2.1 Chlormadinonacetat 121
4.5.2.2 Cortisonacetat 122
4.5.2.3 Desoxycorticosteronacetat 123
4.5.2.4 Dexamethason 123
4.5.2.5 Fluorhydrocortisonacetat 124
4.5.2.6 Mesterolon 125
4.5.2.7 Prednisolonacetat 126
4.5.2.8 Prednisolon 126
4.5.3 Übertragung der Löslichkeitsversuche auf das Lösungsmittel Wasser und Folgerungen für die Praxis 128
4.5.4 Theoretische Überlegungen zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit 131
4.5.5 Praktische Überlegungen zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit 133
4.5.5.1 Flügelrührmethode 134
4.5.5.2 Durchflußzelle 134
4.5.6 Praktischer Teil 135

Seite

4.5.6.1 Versuche mit der Flügelrührmethode 135

4.5.6.2 Versuche mit der Durchflußzelle 137

5 Diskussion 141

6 Zusammenfassung 146

7 Literaturverzeichnis 148

"... daß ein und derselbe Körper, es ist gleichgültig, ob er zusammengesetzt ist oder einfach, zwei verschiedene krystallinische Formen annehmen kann."

E. Mitscherlich 1823 (153)

1 Einleitung und Problemstellung

Im Jahre 1968 forderte McCrone (96) in einem Vortrag die pharmazeutische Industrie auf, alle neuen Arzneimittel auf Polymorphie, Pseudopolymorphie und Amorphie zu untersuchen. Seine Forderungen faßte er in einem 10-Punkte-Programm (65) zusammen, welches u.a. Löslichkeitsprüfungen und Stabilitätsuntersuchungen an allen darstellbaren Kristallphasen einer Substanz enthielt. Es dauerte mehrere Jahre bis ein Teil der McCroneschen Punkte in für die amerikanische Pharmaindustrie bindende Vorschriften aufgenommen wurde. So enthielt das Federal Register vom 20.6. 1975 Untersuchungsverfahren der Bioverfügbarkeit und biologischen Gleichwertigkeit von Arzneimitteln (137). Gleichzeitig stellte die Food and Drug Administration (FDA) eine Liste von Parametern auf, die die Wirksamkeit einer Arzneiform beeinflussen. Unter Punkt C, physikochemische Faktoren, ist dort neben der Teilchengröße und -oberfläche u.a. die Polymorphie des Arzneimittels aufgeführt.

Den Anstoß für das anwachsende Interesse an der Polymorphie von Arzneimitteln gaben allgemeine Arbeiten von O'Connor (162), Hartshorne und Stuart (69), Verma und Krishna (201) und McCrone (142, 143). Die "Entdeckung" der Polymorphie als pharmazeutische Forschungsrichtung verdanken wir in Europa ohne Zweifel der von Kofler gegründeten und von Kuhnert-Brandstätter fortgeführten Innsbrucker Schule und in den USA den Arbeitskreisen um Haleblian und McCrone. Aus ihren Untersuchungen resultierte eine Fülle von Übersichtsartikeln (64, 65, 94, 96, 97).
Dem pharmazeutischen Analytiker, der Identitätsreaktionen z.T. an Festsubstanzen durchzuführen hat, seien es Schmelzpunktmessungen, IR-Feststoffspektroskopie oder Röntgenstrukturanalysen, wird die Arbeit durch unterschiedliche Kristallgitter ein- und derselben chemischen Verbindung erschwert. Systematische Unter-

suchungen von Kuhnert-Brandstätter und Mitarbeitern befaßten sich mit thermomikroskopischen Schmelzpunktsbestimmungen polymorpher Steroide (106, 109, 110, 111), Sulfonamide (113), Barbiturate (99) und Antihistaminika (108). Ähnlich umfassende Arbeiten wurden in England vom Arbeitskreis um Mesley mit Hilfe der IR-Feststoffspektroskopie über Steroide (145, 150), Sulfonamide (149) und Barbiturate (147, 148) durchgeführt. Ende der fünfziger Jahre gelang es Trivedi, Shell und Biles (198) die Pseudopolymorphieverhältnisse der Ouabainhydrate mittels Röntgenbeugungsanalyse aufzuklären.

Der pharmazeutische Technologe wird mit dem Problem der Polymorphie konfrontiert, wenn aufgrund mehrerer Schmelzpunkte und Löslichkeiten einer Substanz, Schwierigkeiten bei deren Verarbeitung zu einer Arzneiform auftreten. Beispielsweise ist bei der Herstellung von Suppositorien auf der Basis von Kakaobutter (5) zu beachten, daß die Zäpfchengrundlage nicht über 33°C erhitzt wird, damit aus der Cremeschmelze, aufgrund noch vorhandener Impfkristalle, stets die stabile, knapp unter der Körpertemperatur schmelzende ß-Form entsteht und nicht eine noch bei Zimmertemperatur flüssige instabile Modifikation. Gleiches gilt für eine ganze Reihe anderer Triglyceride (63), die ebenfalls als Zäpfchenmassen verwendet werden. Für die Wirksamkeit einer Arzneiform kann von entscheidender Bedeutung sein, ob das in ihr enthaltene Pharmakon als Solvat, Hydrat oder in einer lösungsmittelfreien Form vorliegt. Poole (172) fand, daß die Wasserlöslichkeit einer wasserfreien Modifikation von Ampicillin um 20% höher lag, als die der Trihydratform.

Schließlich wird sich noch derjenige mit Polymorphie auseinandersetzen müssen, der sich mit biopharmazeutischen* Fragen beschäftigt, also mit der "Zurverfügungstellung" des Arzneimittels aus der Darreichungsform. Als Beispiel sei das Chloramphenicolpalmitat genannt, welches in drei kristallinen (2) und einer amorphen Modifikation (139, 196) vorliegen kann.

---

* Der Begriff Biopharmazie, den manche Autoren ablehnen (60), wurde 1961 in den USA (biopharmaceutics) geprägt (202). Darunter versteht man die Beziehung zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften einer Wirksubstanz oder einer Arzneiform und der erreichten biologischen Wirkung.

Aguiar et al. (2) fanden bei oraler Gabe von Chloramphenicolpalmitatsuspensionen, die gleiche Mengen des stabilen oder metastabilen Arzneimittels enthielten, stark voneinander abweichende Blutspiegel. Mit einer Suspension, die 1,5 g der metastabilen Form B enthielt, wurde eine siebenmal höhere Konzentration im Blutserum erreicht, als mit der gleichen Zubereitung, in die 1,5 g der stabilen Form A eingearbeitet worden waren.

Aus diesen Beispielen scheint deutlich zu werden, daß für den Analytiker und Technologen Polymorphieforschung deswegen notwendig ist, um jedes Arzneimittel einwandfrei identifizieren und in verschiedensten Arzneiformen in seiner optimalen Wirkform einsetzen zu können.

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, ausgehend von der kritischen Überprüfung analytischer Daten, eine Antwort auf folgende Fragen zu finden:

1. Ist eine sichere Feststellung von Polymorphie eines Arzneimittels durch die Kombination von zwei oder drei Analysenmethoden möglich?
2. Wie unterscheiden sich metastabile und stabile Modifikationen in ihren Lösungseigenschaften?
3. Rechtfertigen diese Unterschiede in Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit den relativ großen zeitlichen und materiellen Aufwand der Herstellung und Identifizierung polymorpher Modifikationen?
4. Welche Auswirkungen hat die Existenz polymorpher Formen eines Pharmakons auf die Qualität einer Arzneizubereitung?
5. Gibt es für Apotheke und Industrie konkrete Vorschriften, die den Einsatz einer bestimmten polymorphen Modifikation fordern?

2 Polymorphie in Arznei- (1, 19, 40, 41, 51, 70, 163, 200) und Ergänzungsbüchern (21, 42)

Verwunderlich ist, daß es in wichtigen Arzneibüchern nur sehr spärliche Hinweise auf eine eventuelle Polymorphie der dort aufgeführten Substanzen gibt. Manche Pharmakopöen versuchen Identifizierungsprobleme bei vielgestaltigen Verbindungen durch die Herausgabe von Vergleichssubstanzen (vgl. 3.3.2) zu umgehen. Andere, darunter das DAB 7 (40), ignorieren die Existenz mehrerer Modifikationen eines Pharmakons fast völlig, wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, die einen Überblick über die Polymorphieangaben einiger Arznei- und Ergänzungsbücher gibt.

Arzneibuch	allgemeine Hinweise auf Polymorphie	Polymorphieangaben in Monographien	
2. AB-DDR (1)	Polymorphie nicht ausdrücklich erwähnt. Anstelle von Schmelzpunktsbestimmungen IR-Spektren von Proben und Referenz als KBr-Preßling	Dihydrotachysterol oder	110-115°C 123-128°C
BP 73 (19)	Keine allgemeine Polymorphiehinweise. Angaben von Referenzsubstanzen.	Amethocain-HCl (=Tetracain-HCl)	s.EuAB
		Dihydrotachysterol oder	126-129°C 113°C
		Äthinylöstradiol	s.EuAB
		Hydroxychloroquinsulfat oder	ca. 240°C 198°C
		Phenindamintartrat bei dann Fp.	160-162°C 163°C krist. bei 168°C
		Progesteron	s.EuAB
BPC 73 (21)	Keine allgemeinen Angaben zur Polymorphie. Jedoch: Vorschrift des Gehalts an Mod.A in Chloramphenicolpalmitatsuspension (S.740). Beschränkungstest für Chloramphenicolpalmitat Mod.A in Suspensionen Appendix 19 (S.901). Angaben von Referenzsubstanzen.	Amethocain-HCl oder	ca. 148°C 134-139°C
		Chloramphenicolpalmitat	...existiert in mehreren p. Mod... der Herstellungsvorgang muß sicherstellen, daß das Endprodukt nur Form B enthält.
		Cortisonacetat	...existiert in mehreren p.Mod. In wss. Susp. müssen alle Partikel in der stabilsten Form vorliegen, da sonst Kristallwachstum auftritt.
		Dihydrotachysterol oder	126-129°C 113°C
		Äthinylöstradiol oder	181-185°C 141-146°C
		Phenindamintartrat	s. BP 73
		Progesteron oder	128-133°C 121°C

Tab. 1: Angaben zur Polymorphie in einigen Arznei- und Ergänzungsbüchern

Fortsetzung von Tab. 1

Arzneibuch	allgemeine Hinweise auf Polymorphie	Polymorphieangaben in Monographien	
DAB 7 (40)	Keine allgemeinen Angaben zur Polymorphie. Keine Vergleichssubstanzen.	Progesteron	...kommt in 2 Mod. vor.Die häufiger vorkommende Mod. schmilzt zwischen 127 und 131°C. Die andere Mod. zwischen 120 und 122°C
DAB 8 (41)	Keine allgemeinen Angaben zur Polymorphie. Keine Angaben von Vergleichssubstanzen. Sind solche nötig, so wird auf EuAB verwiesen.	Pentobarbital Progesteron Tetracain-HCl	s.EuAB s.EuAB s.EuAB
DAC (42)	Hinweise in Codex-Probe 1: "...Zur Erfassung von Sublimations- und Umwandlungserscheinungen (z.B. bei Hydraten, polymorphen Substanzen u.ä.), sowie zur Erkennung von Verunreinigungen, die sich durch vorzeitiges Schmelzen einiger Partikeln bemerkbar machen, ist die Substanz während des Erhitzens ständig zu beobachten". Keine Angaben von Referenzsubstanzen zur Polymorphieuntersuchung.	Fluphenazinium-dichlorid Salicylamid Fp.	In Abhängigkeit von der Mod. schmilzt die Substanz im Bereich von 224 - 239°C 139 - 141°C Andere Mod. bei 136°C (I) 133°C (II) 131°C (III)
EuAB (51)	Erwähnung der Polymorphie in Bd.I in "Bestimmung von IR-Absorptionsspektren" als Fußnote.	Äthinylöstradiol Fp. Pentobarbital Fp. Progesteron Fp. Tetracain-HCl Fp.ca.	181 - 185°C oder durch Polymorphie bedingt zwische 141 u.146°C 130 - 133°C oder durch Polymorph bedingt bei ca. 115°C 128 - 133°C oder durch Polymorph bedingt bei ca. 121°C 148°C, kann auch in 2 Mod. vorkommen die bei 134 bzw. 139°C schmelzen.

Fortsetzung von Tab. 1:

Arzneibuch	allgemeine Hinweise auf Polymorphie	Polymorphieangaben in Monographien
Helv.VI (70)	Keine ausdrückliche Erwähnung der Polymorphie im allgemeinen Teil. Angaben von Referenzsubstanzen.	Äthinylöstradiol s.EuAB Bromisoval 145 - 148°C oder 150 - 155°C Fludrocortisonacetat bei ca. 234°C oder bei ca. 206°C Progesteron s.EuAB
ÖAB 9 (163)	Genauer Hinweis auf Polymorphie bei Identifizierung organ.Substanzen nach L. Kofler (Beobachtung von Hydraten und Polymorphieerscheinungen, Bd.I,S.46. Bestimmung von eutektischen Temperaturen von Mischungen stabiler und instabiler Modifikationen mit Vergleichssubstanzen.	Thiobarbital-Na Ident.der freien Säure: stab.Mod. 140 - 146°C instab.Mod. 122 - 125°C Progesteron stab.Mod. 126 - 131°C instab.Mod. 118 - 124°C Sulfaguanidin stab.Mod. 187 - 191°C instab.Mod. 172 - 176°C Sulfanilamid stab.Mod. 163 - 166°C instab.Mod. 153 - 157°C Sulfathiazol-Na. stab.Mod. 198 - 202°C instab.Mod. 172 - 175°C Sulfathiazol stab.Mod. 198 - 202°C instab.Mod. 172 - 175°C
USP XIX (200)	Kein Hinweis auf Polymorphie bei Schmelzpunktbestimmungen. Einziger allgemeiner Hinweis auf Polymorphie bei Erklärung der DTA-Methoden. Angaben von Referenzsubstanzen (USP Reference Standards).	Chloroquinphosphat 193 - 195°C oder 210 - 215°C Dihydrotachysterol 123,5-129°C oder ca. 113°C Äthinylöstradiol 180 - 186°C oder 142 - 146°C Progesteron 126 - 131°C oder ca. 121°C Spironolacton 198 - 207°C oder schon bei 135°C mit anschließender Erstarrung Tetracain-HCl ca. 148°C oder bei 134°C und 139°C

Zunächst fällt auf, daß das 2.AB-DDR (1) den Begriff "Polymorphie" nicht gebraucht. Anstelle von Schmelzpunktsbestimmungen werden bei polymorphen Substanzen meist IR-Feststoffspektren mit Kaliumbromidpreßlingen von Prüf- und Vergleichssubstanzen durchgeführt. Lediglich für das Dihydrotachysterol werden zwei Schmelzbereiche angegeben, was auf zwei verschiedene Modifikationen hindeutet.
Auch in BP 73 (19), Im DAB 7 (40), DAB 8 (41), im EuAB (51) und Helv.VI (70) ist kein allgemeiner Hinweis auf Polymorphie zu finden. Schmelzpunkte unterschiedlicher Modifikationen werden im EuAB und in Helv.VI von je vier und im BP 73 von je sechs Verbindungen angegeben. Das DAB 7 beschreibt nur für das Progesteron zwei Stabilitätsstufen. DAB 8 weist bei drei polymorphen Verbindungen auf EuAB hin.
Detaillierte Angaben zur Polymorphie finden sich im allgemeinen Teil des ÖAB 9 (163).
Die 19. Ausgabe der USP (200), die häufig als Standardwerk verwendet wird, weist lediglich bei der Beschreibung differentialthermoanalytischer Verfahren auf die Möglichkeit der Polymorphieaufklärung mittels DTA hin. Im Monographienteil sind von sechs Verbindungen die Schmelzbereiche stabiler und metastabiler Formen angegeben.
Interessanterweise gehen zwei Arzneimittelcodices stärker auf Polymorphieerscheinungen ein, als die jeweils zu ihnen gehörenden nationalen Arzneibücher. Der DAC (42) zeigt in Codex-Probe 1 die Möglichkeit zur Erkennung polymorpher Modifikationen mit Hilfe der Thermomikroskopie auf. Unterschiedliche Schmelzintervalle sind nur beim Fluphenaziniumdichlorid und beim Salicylamid angegeben. BPC 73 (21) enthält nicht nur ausführliche Schmelzpunktsangaben bei sieben polymorphen Substanzen, sondern schreibt auch im Falle des Cortisonacetats und Chloramphenicolpalmitats den Einsatz einer ganz bestimmten Form vor. Zur Bestimmung des Gehalts an inaktiver Chloramphenicolpalmitat-Modifikation A in wäßrigen Suspensionen ist ein spezieller "Limit-Test" angegeben.
Mit den genannten Vorschriften erweist sich BPC 73, die Polymorphie betreffend, allen hier aufgeführten Werken als überlegen.

Daß auch diese Angaben noch unzureichend sind, zeigt eine Recherche von Burger (29), die ergab, daß etwa zwei Drittel der in das EuAB aufgenommenen festen organischen Substanzen - insgesamt sind es 162 - in zwei oder drei verschiedenen Kristallgittern auftreten können.

In keinem der genannten Arznei- und Ergänzungsbücher wird auf die durch Polymorphie bedingten unterschiedlichen Lösungseigenschaften von Arzneimitteln hingewiesen. Diese jedoch interessieren besonders den pharmazeutischen Technologen und Biopharmazeuten, wie bereits an einigen Beispielen gezeigt wurde. Polymorphieuntersuchungen an leicht wasserlöslichen Substanzen, wie z.B. am Hydroxypropyltheophyllin (47), sind, wenn überhaupt, nur für den Analytiker von Bedeutung, niemals jedoch für den Technologen, der sich durch den Einsatz eines metastabilen Arzneimittels eine wirksamere Zubereitung verspricht.

3 Grundlagen

3.1 Geschichtliches

Ausgehend von Vorstellungen von de l'Isles (1722) und Bergmanns (1733) entwickelte Haüy 1784 (<Essai d'une théorie sur la structure des cristaux>) die Theorie, daß jede kristalline Substanz aus für sie typischen "Kleinstkörpern" (molécules intégrantes) aufgebaut sei (23). Nach Haüy bauen kleinste Stoffteilchen eine Primitivform auf, aus der die sekundären Formen des Kristalls durch partiellen Abbau an Ecken oder Kanten (Dekreszenz) entstehen. Durch seine Arbeiten wurde er zum Begründer der wissenschaftlichen Kristallographie, der diese Disziplin bis zum Anfang des letzten Jahrhunderts prägte.
Als Konsequenz der von ihm formulierten Dekreszenztheorie, stellte er das Postulat auf, daß jedem Körper von bestimmter chemischer Zusammensetzung eine ihm eigene Gestalt zukommt (22).
Zwar wurde dieser Satz 1788 durch die Entdeckung Klaproths, daß Kalkspat und Aragonit chemisch identisch zusammengesetzt sind, stark erschüttert, schien aber doch wieder berechtigt, nachdem

Strohmeyer (1813) im Aragonit Spuren von Strontium gefunden hatte. Haüy vermutete, daß der geringe Strontiumgehalt das Calciumcarbonat in der Form des Aragonits hatte kristallisieren lassen. Er hielt an seiner Theorie fest, ungeachtet der Tatsache, daß auch Davy (1809) darauf hingewiesen hatte, daß Graphit und Diamant sich lediglich in der Anordnung der Kohlenstoffatome im festen Zustand voneinander unterscheiden. Die Dekreszenzlehre geriet erst dann völlig ins Wanken, nachdem Mitscherlich im Jahre 1821 die Entdeckung machte, daß das Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat in zwei Formen auftreten kann, die nicht auf ein gemeinsames Bauprinzip bezogen werden können (152). Die Unhaltbarkeit des Haüyschen Satzes war eindeutig erwiesen, als Mitscherlich zwei Jahre später (1823) dieselbe Erscheinung am Schwefel entdeckte. Mitscherlich konnte nunmehr von der Tatsache ausgehen, daß ein Element oder eine Verbindung in verschiedenen festen Zustandsformen zu existieren vermag (153). Das Phänomen der Vielgestaltigkeit von Substanzen war also von ihm als erstem klar erkannt worden. Die Bezeichnung "Polymorphie" wurde erst einige Jahre später, vielleicht durch Haidinger (22), eingeführt. Ungefähr zehn Jahre später (1832) gelang Wöhler und Liebig am Benzamid der Nachweis, daß auch organische Substanzen polymorph sein können (209).

3.2 Kriterien der Polymorphie

Lange Zeit glaubte man, daß das unterschiedliche Aussehen von Kristallen ein Hauptmerkmal der Polymorphie sei. Die Kriterien der Polymorphie sind jedoch anderer Natur: der Habitus der Kristalle spielt dabei eine untergeordnete Rolle. Man hat strikt zu unterscheiden zwischen der Polymorphie im wissenschaftlichen Sinn und der rein morphologischen Vielfalt von Kristallen. Das Aussehen kristalliner Körper hängt von einer Vielzahl äußerer Faktoren ab, wie z.B. der Kristallisationstemperatur, der Konzentration der Lösung, aus der kristalliert wird und der Anzahl von Kristallisationskeimen in der Lösung bzw. Schmelze. So können Eisblumen an Fensterscheiben die unterschiedlichsten Formen annehmen, obwohl sie alle das gleiche Kristallgitter aufweisen (96, 97).

3.2.1 Polymorphie im engeren Sinn

Von Polymorphie spricht man, wenn eine Verbindung, bei gleichbleibender chemischer Beschaffenheit, in ein oder mehreren Kristallgittern auftritt. In analoger Weise nennt man diese Erscheinung bei Elementen nach Berzelius Allotropie (22). Die festen Formen eines polymorphen Stoffes bezeichnet man als Modifikationen. Die einzelnen Modifikationen unterscheiden sich in der Anordnung ihrer Moleküle. Veränderungen des Aufbaus des festen Körpers werden durch Polarisierungseffekte zwischen den Molekülen hervorgerufen. Solche Veränderungen umfassen Resonanzstrukturen, Drehungen von Atomgruppen und Verschiebungen der Bindungswinkel und -längen (65, 133). Im Gegensatz zu isomeren Formen, unterscheiden sich polymorphe Modifikationen nur im festen Aggregatzustand. Isomere weisen nicht nur unterschiedliche Schmelztemperaturen auf, sondern zeigen auch Schmelzen verschiedener Zusammensetzung, während echte polymorphe Modifikationen, bei ebenfalls unterschiedlichen Schmelzpunkten, in flüssigen und dampfförmigen Zuständen identisch sind.

Ganz allgemein findet man bei polymorphen Formen meßbare Unterschiede in ihren physikalischen Größen, wie der Schmelzwärme, der Löslichkeit, der Dichte, der Lichtbrechung, der elektrischen Leitfähigkeit (91) und der Wärmeleitfähigkeit (174), der Härte (166), dem Dampfdruck (86), der Lösungswärme (185) und der Oberflächenspannung.

3.2.2 Stabilität der polymorphen Modifikationen

Bei Raumtemperatur ist von mehreren polymorphen Formen nach den Gesetzen der Thermodynamik nur diejenige Form stabil, die die geringste freie Enthalpie besitzt. Ein Maß für die freie Enthalpie ist der Dampfdruck der Kristalle (85). Unter gegebenen Bedingungen ist die Modifikation stabil, die den niedrigeren Dampfdruck aufweist. Am Umwandlungspunkt der einen kristallinen Phasa in die andere, können beide nebeneinander existieren, da sie den gleichen Dampfdruck aufweisen. Mit Hilfe der von Schaum

eingeführten Betrachtungsweise, läßt sich die Polymorphie auf Grund der Dampfdruckdiagramme erklären (49).
In Abbildung 1 stellt I-I die Dampfdruckkurve der einen, II-II die der anderen Modifikation und S-S die der Schmelze dar. Die Kurven I und II schneiden sich realiter in U. Unterhalb U ist II stabil, weil sie den geringeren Dampfdruck besitzt. Erwärmt man Modifikation II über U hinaus, dann wird sie, da sie jetzt den höheren Dampfdruck aufweist, unbeständig und wandelt sich in Modifikation I um, deren Schmelzpunkt bei F_I liegt. Kühlt man Kristalle der Form I ab, so werden sie unter U in Form II rückverwandelt. Man sieht, daß keine der beiden Formen in ihrem gesamten Existenzbereich stabil ist. Diesen Umwandlungsvorgang bezeichnet man als Enantiotropie (123). Man nennt die stabile Form unterhalb von U "Tieftemperaturform" oder "Raumtemperaturform" und die höher schmelzenden, die oberhalb U stabile, "Hochtemperaturform" (97).

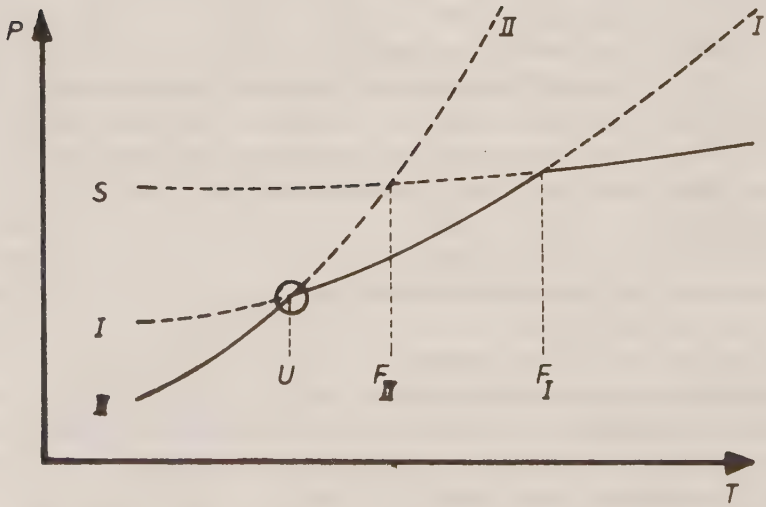


Abb. 1: Dampfdruckkurven: Enantiotropie

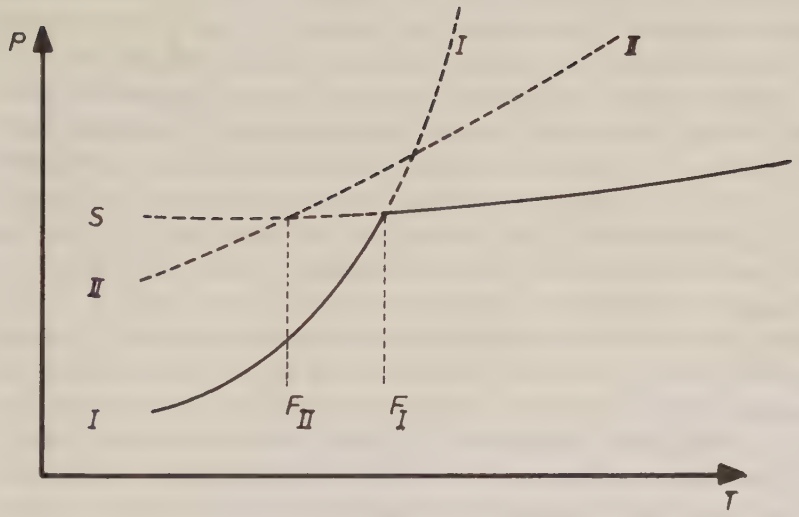


Abb. 2: Dampfdruckkurven: Monotropie

In Abbildung 2 ist der Fall der monotropen (123) Umwandlung dargestellt. Hier könnte man von einem "virtuellen" Umwandlungspunkt sprechen, da er höher liegt als der Schmelzpunkt (93). Die Dampfdruckkurve II schneidet S in F_{II}, d.h. Modifikation II beginnt früher flüssig zu werden als Modifikation I, nämlich diese erst in F_I. Ist einmal beim Aufschmelzen beider Formen F_I erreicht, dann entsteht beim Abkühlen nur noch Form I, da diese nun auf der energetisch niedrigen Kurve gleichsam nach "unten" gleitet. Form II kann also nur irreversibel in Form I übergeführt werden.

Eine unter Normalbedingungen instabile Form geht nicht immer "sichtbar" in ihren stabilen Zustand über, wenn ihre Umwandlungsgeschwindigkeit gering ist. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist das Kohlenstoffsystem Diamant-Graphit. Obwohl der Diamant

bei Raumtemperatur und unter Normaldruck die thermodynamisch instabile Form darstellt, ist die Geschwindigkeit des Umwandlungsvorganges praktisch unmeßbar klein. Eine Erhöhung der Umwandlungsgeschwindigkeit ist nach Huang (76) durch Licht, Wärme und Katalysatoren möglich. Man spricht in den Fällen, bei denen die Stabilisierung über einen längeren Zeitraum wegen ungenügender Keimbildung oder wegen zu geringer Reaktionsgeschwindigkeit nicht erfolgt, von gehemmten oder metastabilen Zuständen. Eine Abgrenzung der Instabilität von der Metastabilität kann nur willkürlich sein. So spricht man nach Gibaldi (57) dann von einer metastabilen Form, wenn die Halbwertszeit ihrer Umwandlung größer als 1 Tag ist.
Während die verschiedenen Modifikationen anorganischer Substanzen häufig besondere Namen tragen, gibt es für organische Verbindungen keine einheitliche Nomenklatur. In letzter Zeit hat es sich immer mehr durchgesetzt, die höchstschmelzende Form mit römisch I zu bezeichnen und die instabile Formen nach der Reihenfolge ihrer abnehmenden Schmelzpunkte mit II, III usw. (17, 65, 94, 143). Die andere Möglichkeit, die einzelnen Formen mit großen lateinischen Buchstaben nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung zu benennen (17, 143), scheint ebenso wenig sinnvoll zu sein, wie die Einführung von griechischen Buchstaben (65).

3.2.3 Pseudopolymorphie

Deutlich von dem Begriff der Polymorphie abzugrenzen ist der der Pseudopolymorphie, obwohl beide häufig gleichberechtigt verwendet oder sogar miteinander verwechselt werden (100, 106). Pseudopolymorphe Kristalle enthalten, im Gegensatz zu den chemisch absolut identischen, "echten" polymorphen Modifikationen, Lösungsmittelmoleküle im Kristallgitter, sind also Hydrate oder Solvate.

3.2.4 Amorpher Zustand

Nicht immer gewinnt man organische Verbindungen aus ihren flüssigen Phasen im kristallinen Zustand (vgl. Kapitel 3.4). Manchmal gehen sie aus der unterkühlten Schmelze in einen Zustand über, den man als "amorph" bezeichnet (96). Amorph heißt "ohne Gestalt". Diesen Feststoffen fehlt also der innere geordnete Aufbau, sie bilden nicht wie Kristalle ebene Begrenzungsflächen aus (16). Wegen der fehlenden Kristallinität besitzen sie keine Schmelztemperatur, sondern nur einen Erweichungspunkt, ebenso wie sie nicht in der Lage sind, Röntgenstrahlen zu beugen (16) (s.3.3.4). Von der Phasenlehre her gesehen, handelt es sich bei ihnen um hochviskose Flüssigkeiten (138) mit hohem Energiegehalt, den sie durch Kristallisation abzubauen bestrebt sind (159). Amorphe Feststoffe lassen sich auch durch Fällen aus ihren wäßrigen Lösungen (156) oder durch Versprühen* ihrer organischen Lösungen (159) gewinnen. Wegen ihrer günstigen Lösungseigenschaften sind sie in der Pharmazie von großer Bedeutung.

3.3 Nachweis der Polymorphie

Aus der Vielzahl der unterschiedlichen kristallographischen und physikalischen Eigenschaften polymorpher Formen (s. 3.2.1) resultiert eine Fülle analytischer Methoden für deren Charakterisierung. Sie alle hier aufzuzählen und zu beschreiben, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Dafür sei auf Übersichtsartikel verwiesen, in denen die einschlägige Spezialliteratur referiert wird (17, 64, 65, 75, 84, 97, 133, 183). Nach Bouché und Draguet-Brughmans (17) lassen sich die Analysenverfahren grob in solche, die die kristallographischen Eigenschaften

---

* Dieses Verfahren ist deutlich zu unterscheiden von der zu sog. "festen Lösungen" führenden Sprüheinbettung, bei der ein Arzneimittel zusammen mit einem indifferenten Makromolekül versprüht wird, wobei der Wirkstoff nach Möglichkeit an den hochpolymeren Träger röntgenamorph fixiert werden soll (158) und von der Sprühtrocknung polymorpher Substanzen zur Gewinnung metastabiler Kristalle (84) (s.Kap. 3.4.).

(Mikroskopie, Goniometrie, Röntgendiffraktometrie) und in jene, die sonstige physikalische Größen erfassen (Bestimmung der Dichte und des Brechungsindexes, Infrarotspektroskopie, Thermomikroskopie, Thermoanalyse), unterteilen. Obwohl jede Methode allein schon in der Lage wäre, bestehende Unterschiede zwischen den einzelnen Formen aufzuzeigen, empfiehlt sich eine sinnvolle Kombination (13, 100) von wenigstens 2 bis 3 Methoden. Die Auswahl und die Kombination der einzelnen Verfahren wird bestimmt durch die Ausbildung des Untersuchers (97) und durch die Zielsetzung der Analyse (qualitativ oder quantitativ).

3.3.1 Mikroskopische Methoden

3.3.1.1 Optische Kristallographie

In den Jahren 1955 bis 1963 erschien eine Reihe von Arbeiten, die sich mit der kristallographischen Charakterisierung von Feststoffen auf mikroskopischem Wege beschäftigten (10, 11, 13, 198). Biles (12) schrieb in einer Übersichtsarbeit, daß sich verschiedene polymorphe Formen eines Kristalls je nach der Fortpflanzung des Lichts in verschiedene Richtungen entweder in das isotrope System oder in anisotrope Systeme einordnen lassen. In isotropen Kristallen ist die Lichtgeschwindigkeit bzw. der von ihr abhängige Brechungsindex in allen Richtungen gleich, während die anisotropen Kristalle zwei oder drei Lichtgeschwindigkeiten und damit mehrere Brechungsindices aufweisen können. Verschiedene polymorphe Formen mit unterschiedlichen inneren Strukturen werden verschiedenen Kristallsystemen angehören und unterschiedliche Brechungsindices ergeben.

3.3.1.2 Thermomikroskopie

Das Heizmikroskop wurde von Lehmann (123) schon vor über 90 Jahren entwickelt. Der Gebrauch dieses Gerätes zur Schmelzpunktsbestimmung und zur Identifizierung organischer Substanzen hat sich jedoch erst in den vergangenen 30 Jahren allgemein durchgesetzt. Hier müssen besonders Ludwig und Adelheid

Kofler (90, 93) genannt werden, die mit der Konstruktion eines neuen Heiztisches und mit der Entwicklung analytischer Methoden die Thermomikroskopie zu einer neuen Blüte geführt haben. Diese Arbeit wurde durch ihre Nachfolgerin Maria Kuhnert-Brandstätter konsequent bis heute weitergeführt und erweitert, so daß schon jetzt eine schier unübersehbare Fülle an wertvollen Publikationen auf dem Gebiet der Thermomikroskopie erschienen ist.
Neben den bereits zitierten Arbeiten gibt es noch ausführliche Beschreibungen der Methode von McCrone (141, 144).
Der Hauptvorteil des Verfahrens ist, daß man an einem Präparat z.T. mehrere Erscheinungen erkennen kann (65):

a) Existenz polymorpher Formen,
b) Umwandlungstemperaturen und Schmelzpunkte,
c) Stabilität gehemmter Formen,
d) Geschwindigkeit der Umwandlung und
e) Art der Umwandlung.

Sehr wertvoll ist ferner die Möglichkeit, polymorphe Vorgänge von Vorgängen unterscheiden zu können, die mit der Abgabe eines Kristallsolvens verbunden sind (92, 112). Beim Übergang von lösungsmittelhaltigen Kristallen zu lösungsmittelfreien Formen lassen sich drei Typen von Umwandlung beobachten (106):

a) Pseudomorphose, d.h. die lösungsmittelhaltigen Kristalle gehen unter Wahrung ihrer äußeren Form in das lösungsmittelfreie Kristallgitter über.
b) Bildung neuer Kristallaggregate, d.h. die äußere Form des Kristalls wird nicht gewahrt. Beim Lösungsmittelaustritt bildet sich ein Aggregat neuer Kristalle.
c) Inhomogenes Schmelzen, d.h. alle lösungsmittelhaltigen Kristalle schmelzen unter gleichzeitigem Ausfallen lösungsmittelfreier Kristalle.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein modifiziertes Thermomikroskop (s. 4.4.1) zur Aufklärung exotherm verlaufender Umstrukturierungsvorgänge verwendet.

3.3.2 Infrarotspektroskopie

Erste Untersuchungen befaßten sich mit den infrarotspektroskopisch meßbaren, kristallographischen Unterschieden anorganischer Materialien, wie die des Calciumcarbonats (77, 161, 175), des Diamants (176, 178, 179, 188, 195) und des Quarzes (184). Am Ende der vierziger und zu Beginn der fünfziger Jahre erschienen erste Arbeiten auf dem Gebiet der organischen Chemie, u.a. die von McCrone über Thioharnstoff und Anthranilsäure (140) und jene von Kendall über Pararot (87). Danach begann man mehr und mehr die IR-Methodik zur Polymorphieaufklärung u.a. auch pharmazeutisch relevanter Verbindungen einzusetzen. Grundlegende Studien befaßten sich mit den Steroidhormonen, z.B. mit dem Cortisonacetat (30, 56), dem Östradiol (189), dem Äthinylöstradiol (169, 180) und dem Methylprednisolon (73). Schon sehr früh wurde darauf hingewiesen, daß IR-Aufnahmen keine Polymorphieeffekte aufklären können, wenn man Lösungen verwendet oder den Feststoff zu stark mechanisch belastet (6, 80, 165).
Im Jahre 1963 wurde die IR-Spektroskopie in die British Pharmacopoeia (18) und in den British Pharmaceutical Codex (20) als Identitätsnachweis für einige Substanzen eingeführt. Mit Rücksicht auf ein mögliches Auftreten von Polymorphie beschloß man Referenzproben herauszubringen, anstatt Vergleichsspektren zu publizieren (145). Eine Untersuchung von Mesley und Johnson aus dem Jahre 1965 zeigte (150), daß von 35 geprüften Steroiden etwa die Hälfte Polymorphieeffekte aufwies. Ein Jahr später brachte Mesley (145) eine Arbeit über IR-Feststoffspektren von Steroiden heraus, in der er alles, was bis dahin auf diesem Gebiet gefunden worden war, zusammenfaßte.
Da irrtümlich alle kristallinen Phasen einer Verbindung, die unterschiedliche infrarotspektroskopische Daten aufwiesen, als "polymorphic forms" (106) bezeichnet wurden, unabhängig davon,

ob es tatsächlich polymorphe Modifikationen oder nur solvatbedingte pseudopolymorphe Formen einer Substanz waren, herrschte häufig etwas Verwirrung auf diesem Gebiet.
Pseudopolymorphe Formen zeigen keine Solvatbanden, wenn ihr Lösungsmittelgehalt zu gering ist, um charakteristische Maxima auszubilden. Kuhnert-Brandstätter und Grimm (106) führen als Beispiel einen Befund von Nakanishi (157) an, der eine lösungsmittelhaltige Substanz als "echte" polymorphe Form bezeichnete.

Verwendet man die IR-Spektroskopie als "Stütze" zu einer oder mehreren "Basismethoden", dann sollten Fehlinterpretationen leichter auszuschließen sein. Im Zweifelsfalle muß eine Erklärung für Verschiebungen oder Veränderungen einzelner Banden unterbleiben, sondern lediglich eine Gegenüberstellung von Aufnahmen verschiedener Kristallisate durchgeführt werden. Dabei können vorhandene Unterschiede als Hinweis auf Polymorphie, fehlende jedoch nicht als Beweis, daß keine Vielgestaltigkeit vorliegt, gewertet werden.
In diesem Sinne wurde diese Methode hier eingesetzt (s.4.3).

3.3.3 Thermoanalyse

Einer Informationsschrift der "International Confederation for Thermal Analysis" von 1977 ist zu entnehmen (134), daß heute auf der Welt ungefähr 10 000 Thermoanalyseapparaturen betrieben werden. Studiert man die erscheinende Literatur über Thermoanalyse, dann stellt man fest, daß die meisten Publikationen von angelsächsischen Autoren verfaßt werden (117).
Bereits 1887 hat Le Chatelier mit seiner Arbeit "Über die Konstitution der Thone" (121) den Anfangspunkt der thermischen Analysenverfahren gesetzt. Er beschrieb darin das thermische Verhalten verschiedener Tonsorten bei annähernd linearer Erwärmung. Eine Tonprobe wurde mit einer mittleren Geschwindigkeit von 2 K/s auf 1000°C erhitzt und ihre Temperatur mit einem Pt/PtRh-Thermoelement und einem Spiegelgalvanometer gemessen. In temperaturabhängigen Zeitabständen wurde ein regelmäßig erzeugter Induktionsfunke vom Spiegelgalvanometer auf eine feststehende

Photoplatte reflektiert. Bei gleichmäßiger Wärmeaufnahme der Probe waren die Striche auf der Photoplatte gleich weit voneinander entfernt. Traten jedoch während des Erhitzens "Verzögerungen" - so Le Chatelier - ein, dann mußte eine endotherme Reaktion ablaufen, die die Temperaturmarken näher aneinanderrückte. Bei exothermen Vorgängen fand eine schnellere Wärmeentwicklung statt, was sich dann durch weiter auseinanderliegende Striche dokumentierte (vgl. Zitat vor Kap. 4.2).
Roberts-Austen (135) war der erste, der richtige differentialthermoanalytische Messungen durchführte, indem er einen Neutralkörper einführte und mit Hilfe von Thermoelementen die Temperatur im Probenkörper und die Temperaturdifferenz zwischen Proben- und Neutralkörper maß. Seine Versuchsanordnung wurde von Carpenter und Keeling und von Burgess vereinfacht und vervollkommnet (135).
Mehr als 50 Jahre wurde diese Analysentechnik nur in der Mineralogie eingesetzt. Die ersten Arbeiten auf chemischem Gebiet waren wahrscheinlich die zwischen 1941 und 1945 von Vold (203, 204) über Metallseifen erschienenen.

3.3.3.1 Differentialthermoanalyse (DTA)

Der Wärmeumsatz einer jeden physikalischen oder chemischen Reaktion kann mit Hilfe der DTA auf folgende Weise nachgewiesen werden:
Eine Inertsubstanz, die im Meßbereich keine thermische Umwandlung erleidet, und eine Probe werden gleichzeitig und unter gleichen Bedingungen linear erhitzt. Registriert wird nun einmal die Absoluttemperatur, bei der eine Umwandlung stattfindet und zum anderen die Differenztemperatur (bzw. die Differenzthermospannung als Maß für die Differenztemperatur) zwischen Probe und Bezugssubstanz. Zwei Möglichkeiten stehen für die Registrierung von Absoluttemperatur T und Differenztemperatur ΔT hauptsächlich zur Verfügung:

a) Zwei Thermoelemente (T_p und T_i) sind fest gegeneinandergeschaltet an Probe und Inertsubstanz zur Differenzmessung. Zur Messung der Absoluttemperatur T wird ein drittes im Meßraum befindliches Thermoelement (T_x) verwendet, das gegen ein externes, auf konstante Temperatur geschaltetes Thermoelement (T_o) geschaltet wird (s. Abb. 3a).

b) Da drei Thermoelemente (T_p, T_i, T_x) sehr schwierig exakt und reproduzierbar anzuordnen sind, verwenden die meisten modernen DTA-Apparaturen zur Messung der Absoluttemperatur T eines der beiden Differenzthermoelemente. Eine solche Schaltung ist in Abb. 3b dargestellt.

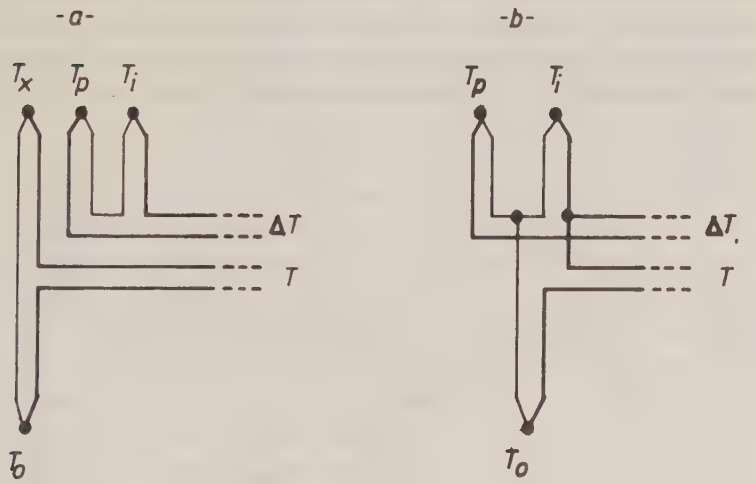


Abb. 3: Thermoelementschaltung zur Messung von Temperaturdifferenz und Absoluttemperatur nach Schultze (186).
T_p, T_i Thermoelement in Probe und Inertsubstanz
T_x drittes unabhängiges Thermoelement (extern)
T_o Bezugselement auf konstanter Temperatur

Jede Abweichung der Temperaturdifferenz von Null entspricht einem exothermen oder endothermen Vorgang in der Probe. Als Beispiel sei auf Abbildung 4 die Messung der Schmelztemperatur einer beliebigen Substanz dargestellt. Sie ergibt sich durch Korrelation der DT/T-Kurven. Nach Gäumann und Oswald (55) entspricht der Ausschlagsbeginn der Reaktionstemperatur, bei der die zu untersuchende Substanz zu schmelzen beginnt. Es liegt dort ein Phasengleichgewicht fest/flüssig vor. Zur Ermittlung der Temperatur des Schmelzbeginns T_A legt man eine Tangente an die Anstiegschulter an, die die extrapolierte Basislinie schneidet. Das in diesem Schnittpunkt auf die Basislinie gefällte Lot schneidet seinerseits die T-Linie in T_A. Die Peakspitze stellt das Ende der Reaktion dar, bei der die gesammte Probensubstanz verflüssigt vorliegt. Die zu diesem Punkt der DT-Kurve gehörige Temperatur T_E, die den Klarschmelzpunkt darstellt, ermittelt man, indem durch das Peakmaximum eine zur ΔT-Achse parallele Linie gezogen wird, die die T-Linie in T_E schneidet.

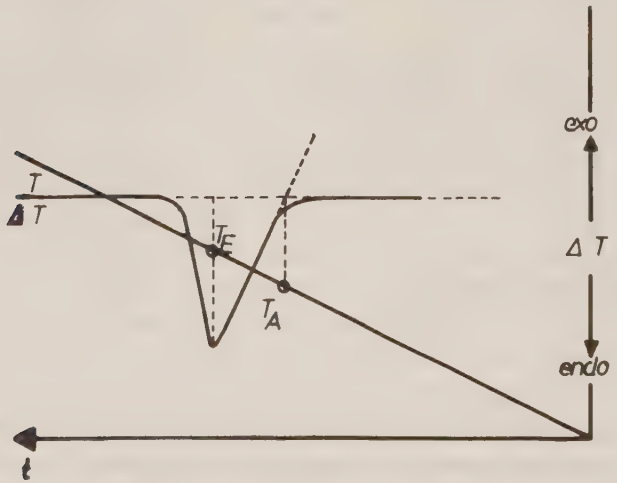


Abb. 4: Idealisiertes DT-Diagramm

Saubere DT-Nullinien sind nur dann zu erhalten, wenn sich Proben- und Referenzsubstanz in ihrer Wärmekapazität und Wärmeleitfähigkeit weitgehend gleichen. Ebenso müssen sich Probenaufnehmer (Tiegel) und Thermoelemente in ihren Abmessungen und Thermoeigenschaften entsprechen. Da beides in der Praxis nicht oder nur sehr schwer realisierbar ist, erhält man Kurven mit einer mehr oder weniger starken Nulliniendrift.

Darüberhinaus verfügen Schmelzpeaks, besonders die organischer Substanzen, die ein relativ breites Schmelzintervall aufweisen, über eine mehr oder weniger stark gekrümmte Anstiegsschulter. Häufig sind deren DT-Ausschläge auch flach mit rundlicher, breiter Kuppe. Derartige Diagramme können nicht mehr eindeutig durch Anlegen von Tangenten an die Anstiegsflanken ausgewertet werden, da wegen der fehlenden Linarität derselben, mehrere Tangenten angelegt werden können und somit bei der gleichen Probe und unter gleichen Bedingungen unterschiedliche Schmelzpunkte T_A erhalten würden. Es ist daher sinnvoll T_A dem Punkt auf der DT-Kurve zuzuordnen, bei dem die Differentialkurve die Nullinie verläßt. Von diesem Punkt zieht man eine zur Ordinate parallele Linie, die die T-Linie in T_A schneidet. Dieses T_A gibt an, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt t_1 und damit bei der zu diesem Zeitpunkt herrschenden Ofentemperatur sich die Probe umzuwandeln beginnt, wobei angenommen werden kann, daß aufgrund der geringen Einwaage und der niedrigen Aufheizrate in der Probe die gleiche Temperatur wie im Ofen herrscht. In gleicher Weise wird das Reaktionsende (Klarschmelzpunkt) bestimmt. Von der Spitze des Peaks wird eine zur Ordinate parallele Gerade gezogen, die die T-Linie in T_E schneidet. T_E gibt nun die Temperatur an, bei der eine Substanz zu der Zeit t_2 in flüssigem Zustand vorliegt. Meine Diagramme wurden nach diesem Verfahren ausgewertet (siehe Abbildung 5).

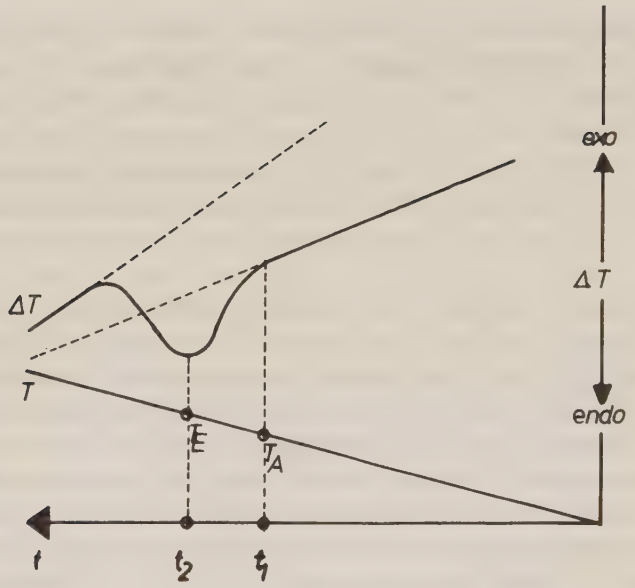


Abb. 5: In der Praxis vorkommendes DT-Diagramm

Bei zyklischem Aufheizen und Abkühlen tritt parallel zur Temperaturrichtungsänderung ein Sprung in der DT-Basislinie auf: Die Umschaltwelle. Diese Welle, die natürlich bei einer driftfreien Basislinie fehlen würde, wird ebenfalls durch den Wärmekapazitätsunterschied Probe/Referenz hervorgerufen (Abb. 6).

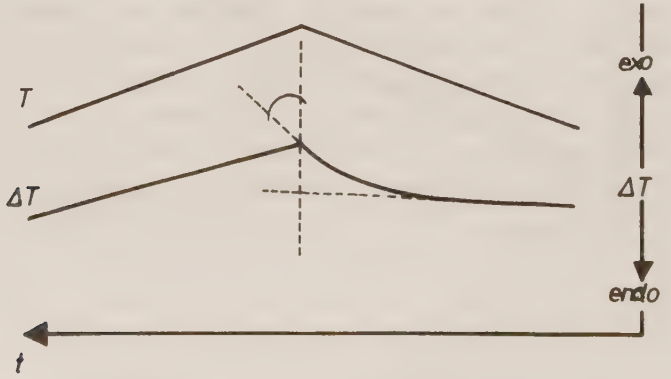


Abb. 6: Darstellung der Umschaltwelle im DT-Signal

In Abbildung 7 sind noch weitere charakteristische Unterschiede zwischen idealisierten und in der Praxis vorkommenden DT-Signalen tabellarisch einander gegenübergestellt.

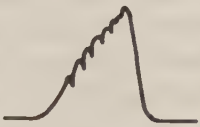
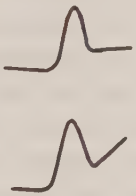
Gestalt der DT-Kurve		Ursache
theoretisch	in der Praxis	
		Bei grobkristallinen Substanzen verursacht jedes Korn einen eigenen DT-Peak. Schmelzbeginn und -ende ist in der Probe unterschiedlich. Unruhiger DT-Effekt.
		Während einer Reaktion ändert sich die spezifische Wärme der Probe. Auch der Kontakt zwischen Tiegel und Substanz wird während einer Reaktion verändert (Zersetzung).
		Die Substanz enthält geringfügige Mengen an stark an der Oberfläche haftendem Lösungsmittel.
		Bei Erwärmung findet in der Probe eine Blasenentwicklung statt.

Abb. 7: Gegenüberstellung theoretischer und praktischer DT-Effekte (modifiziert nach Wiedemann (207)).

Es muß unterstrichen werden, daß bei der bisher beschriebenen, konventionellen DTA die Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenz gemessen und registriert wird. Die Flächen unter den erhaltenen Peaks hängen nicht nur von der Änderung der Wärmeenergie in der Probe ab, sondern auch vom vorhandenen Wärmewiderstand. Dieser wiederum ist temperaturabhängig. Ein DTA-Gerät dient primär der Temperaturmessung, wobei Aussagen über die Energie als Sekundärinformation erhalten werden.
Will man jedoch exakte quantitative Aussagen darüber machen, wieviel Wärmeenergie bei einer Reaktion umgesetzt wird (Umwandlungsenthalpie), dann bedient man sich des sog. DSC-Prinzips (Differential-Scanning-Calorimetry). Bei den DSC-Apparaturen handelt es sich von der Konstruktion her um Energiemeßgeräte, bei denen nun die Aussagen über die Temperatur Sekundärinformationen sind. Die DSC liefert eine kontinuierliche Aufzeichnung der spezifischen Wärme als Funktion der Temperatur. Eine nähere Erläuterung des Verfahrens muß hier unterbleiben. Dafür sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (116, 164, 205).

Besondere Aktualität haben diese Methoden gewonnen nicht nur zur Erfassung von Enthalpieänderungen, wie sie beispielsweise durch Phasenübergänge polymorpher Formen verursacht werden, sondern auch für Reinheitsprüfungen von Arzneimitteln und Hilfsstoffen (26, 136, 170, 171, 177), zum Studium von Unverträglichkeiten (62, 71, 78, 79, 132) und für reaktionskinetische Messungen (3, 9, 33, 38,53, 88, 168, 181).
Erwähnt werden sollen noch kurz einige interessante Weiterentwicklungen auf thermoanalytischem Sektor. Einmal die Kombination von Thermomikroskopie und DTA durch Kunihisa und Shinoda (114, 115), dann das automatische und programmierbare DTA-System der Fa. Perkin Elmer (34) und schließlich die mDTA (multiple DTA) (187), ein vollinstrumentiertes Thermoanalysengerät, welches die simultane Bearbeitung mehrerer Proben erlaubt.

3.3.3.2 Simultane Differentialthermoanalyse/Thermogravimetrie (DTA/TG)

Der aufgezeichneten DT-Kurve kann man entnehmen, ob eine Reaktion stattgefunden hat und welche Wärmetönung sie besitzt. Dagegen läßt sich aus ihr im allgemeinen nicht ermitteln, welcher Art eine Reaktion war. Verwendet man nun statt eines starren Probenaufnehmers eine Meßvorrichtung, die Teil eines Wärmesystems ist, dann wird es durch diese Kombination von Thermogravimetrie (TG) und DTA möglich, gleichzeitig Wärmetönungen und Gewichtsänderungen an der selben Probe zu bestimmen. So kann sehr schnell geklärt werden, ob beispielsweise ein endothermes Signal durch Schmelzen oder durch Austritt von Kristallflüssigkeit verursacht wurde.
Bei einer kombinierten DTA/TG-Anlage müssen jedoch hinsichtlich Genauigkeit beider Teile (Waage, DTA) Kompromisse geschlossen werden. So läßt sich infolge der Fixierung des Meßfühlers an einem Waagebalken keine absolut symmetrische Meßzelle bauen, so daß, aufgrund unterschiedlicher Wärmewiderstände zwischen Ofen und Referenztiegel und Ofen und Probentiegel, die Basislinie mehr oder weniger stark driftet. Ferner müssen, der gravimetrischen Aussage wegen, relativ große Substanzmengen (>20 mg) eingewogen werden, bei denen aber der Wärmestrom durch die Eigenpackung im Tiegel behindert wird, so daß schwache und verzerrte DT-Signale erhalten werden.
Vor der Messung mit Kombinationsgeräten ist deshalb abzuwägen, welches Meßergebnis im Vordergrund stehen soll. Interessiert besonders das thermogravimetrische Verhalten einer Substanz, dann arbeitet man mit hohen Einwaagen. Umgekehrt muß bei genaueren differentialthermoanalytischen Untersuchungen die Probenmenge möglichst klein gehalten werden.
Müller (155) hat ein theoretisches Konzept einer kombinierten DTA/TG-Anlage vorgeschlagen, bei dessen Realisierung die erwähnten Störungsfaktoren ausgeschaltet werden sollen.

3.3.3.3 Geräteaufbau

Die in Kapitel 4.2 beschriebenen Versuche wurden mit einer Linseis-L 81-Thermowaage durchgeführt, deren Aufbau hier kurz beschrieben werden soll:
Kernstück der Anlage ist ein mit zwei Platintiegeln versehener Quarzglasstab. Die Tiegel, die der Aufnahme von Proben- und Referenzsubstanz dienen, sind jeweils Teil eines Thermoelementenpaares aus Pt/PtRh und befinden sich in einem programmiert aufheizbaren, symmetrischen Ofenraum. Tritt bei Erwärmung oder Abkühlung eine Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenz auf, dann wird diese, von einem Spannungsverstärker verstärkt, als Differenzspannung mit einem Schreiber registriert.
Der Quarzglasstab stellt einen Arm einer zweiarmigen Balkenwaage dar, die nach dem sog. Null-Balance-System (58) aufgebaut ist. Gewichtsveränderungen, die eine Verstellung des Waagebalkens bewirken, werden über induktive Winkelaufnehmer erfaßt. Deren Signal nun steuert einen Strom durch Kompensationsspulen, die in Topfmagneten tauchen, so daß die Ausgangslage des Balkens wieder hergestellt wird. Der Spulenstrom ist der Gewichtsänderung proportional. Von ihm wird nach entsprechender Verstärkung das TG-Signal erhalten.
Die Aussagekraft der thermogravimetrischen Messung wird noch durch Zuschalten eines Differenziergliedes erhöht. Es liefert ein Signal, das der Geschwindigkeit der Gewichtsänderung proportional ist. In Abbildung 8 ist der schematische Aufbau der Thermowaage dargestellt:

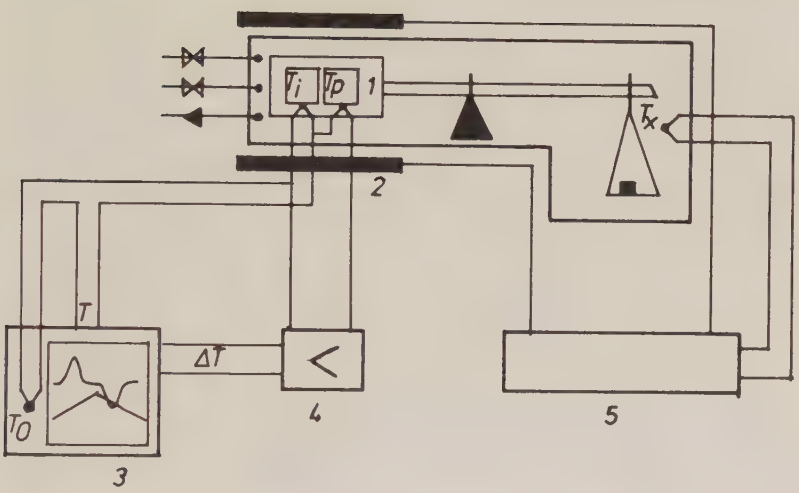


Abb. 8: Schematische Darstellung der Linseis-L 81-Thermowaage

1 = Quarzglashalterung
2 = Ofen
3 = Schreiber mit Vergleichselement
4 = Verstärker
5 = Ofensteuerung mit T_x als Vergleichs-thermoelement

3.3.4 Röntgenbeugungsanalyse

Zur Unterscheidung polymorpher Arzneimittel bedient man sich in steigendem Maße der Röntgenbeugungsanalyse (65). In der Pharmazie führt man meist nicht Strukturanalysen von Einkristallen durch (85), sondern sog. Kristallpulveranalysen, da die damit gewonnenen "Röntgenpulverdiffraktogramme" auf einfachere Weise für jede Substanz charakteristische Merkmale liefern.
Die eingesetzten Verfahren basieren auf der sog. "Braggschen Methode", bei der monochromatische Röntgenstrahlung verwendet wird (154, 173). Nach Bragg wird die Streuung von Röntgenstrahlen an Kristallgittern als "Reflexion" durch aufeinanderfolgende Ebenen von Atomen im Kristall aufgefaßt. Mit Hilfe der von ihm aufgestellten Gleichung können, bei bekannter Wellenlänge der Röntgenstrahlung, die Abstände der Netzebenen voneinander berechnet werden.
Pharmazeutisch eingesetzt werden in erster Linie das Debye-Scherrer- und das Goniometerverfahren (24, 85). Beide Techniken liefern relativ leicht zu unterscheidende "Finger-Print-Spektren". Eine Beschreibung der Methode soll hier unterbleiben, weil keines der Verfahren eingesetzt wurde.

3.4 Herstellung polymorpher Formen

Zur Herstellung polymorpher Modifikationen lassen sich zwei grundsätzlich verschiedene Wege beschreiten. Der Hauptweg führt über die gezielte Kristallisation der Substanz zu deren unterschiedlichen Kristallgittern. Mehr oder weniger zufällig und ungewollt lassen sich diese auch durch tribomechanische Vorgänge (Mahlen, Pressen, Zerreiben) darstellen, wie sie z.B. während der Herstellung einer festen Arzneiform auftreten.

I. Kristallisation

1. aus der Dampfphase (65)
   Die Bildung polymorpher Formen durch Sublimation ist ein sehr nützliches Verfahren, da es je nach Prozeßführung

sowohl zu metastabilen wie zu stabilen Kristallen führt. Es läßt sich jedoch nicht in größeren Maßstäben durchführen und ist somit nur für die Analytik von Bedeutung. Im einfachsten Fall gibt man die Substanz auf einen Heizblock (Schmelzblock DAB 7, Kofler-Sublimationsblock o.ä.) und stülpt ein Uhrglas darüber, dessen Unterseite als Kondensationsoberfläche dient. Ein geringer Temperaturunterschied zwischen Unterlage und Kondensationsfläche führt zur Kristallisation der bei einer vorgegebenen Temperatur stabilen Form. Bei Abkühlung des Deckgläschens, z.B. durch Tropfen einer tiefsiedenden Flüssigkeit auf dessen Oberfläche, kommt es zur Kondensation instabiler Formen.

2. aus Lösungsmitteln (97)
   Dieses Verfahren ist von praktischem Interesse, da es in großtechnischem Maßstab durchgeführt werden kann. Entscheidend für die Bildung einer bestimmten Modifikation sind u.a. die Polarität des Lösungsmittels, die Hydroxoniumionen-Aktivität in der Lösung und die Temperatur.
3. aus der Schmelze (59)
   Nicht alle organischen Stoffe kristallisieren spontan beim Abkühlen ihrer Schmelzen. Manche Verbindungen kristallisieren zunächst überhaupt nicht, sondern gehen aus der Schmelze in den amorphen Zustand über (s.Kap. 3.2.4).Erst nach Wiedererwärmung der erstarrten Masse kann es dann zur Kristallisation kommen. Andere Schmelzen, wie z.B. die des Nifedipines (48), lassen sich nur durch mehr oder weniger starke Unterkühlung zur Kristallisation anregen. Nach Kuhnert-Brandstätter (97) bietet diese Methode die größte Chance möglichst viele Modifikationen aufzufinden, zumal häufig mehrere Formen gleichzeitig nebeneinander entstehen. Aus Gründen der Temperaturführung läßt sie sich jedoch nicht großtechnisch einsetzen.
4. durch Sprühtrocknung (84)
   Bei der Suche nach großtechnischen Verfahren zur Gewinnung metastabiler Phasen von Arzneimitteln, stießen sowohl Nürnberg als auch Junginger auf die Möglichkeit, diese durch

Versprühen ihrer organischen Lösungen herzustellen. Allerdings waren die von ihnen erzielten Sprühprodukte entweder röntgenamorph oder Gemische mehrerer Modifikationen.

5. durch Tempern (81)
   Polymorphe Modifikationen mancher Substanzen lassen sich auch durch Tempervorgänge gewinnen. Junginger stellte z. B. die Modifikation I des Sulfanilamids durch Tempern der Modifikation II bei 140°C dar.

II. Tribomechanische Vorgänge

Die bei der mechanischen Beanspruchung kristalliner Körper zugeführte Energie kann über eine Gittertransformation und Gitteraufweitung zu deren teilweiser oder vollständiger Modifikationsumwandlung führen (83).

1. Mahlen (81, 122)
   Eingehende Untersuchungen auftretender Phasentransformationen während des Vermahlens polymorpher Arzneimittel in Kugelmühlen gibt es von Junginger (81) über das Sulfanilamid, von Lee und Hersey (122) über das Methisazon. Im Falle des Sulfanilamids konnte gezeigt werden, daß sich Sulfanilamid Modifikation I nach einer Mahldauer von 20 Std. weitgehendst in Modifikation II umgewandelt hatte. Wenn man auch durch noch so langes Mahlen stets nur gleiche Mengen an metastabiler und stabiler Phase erhält, dann spricht man von einem tribomechanischen Gleichgewicht.
2. Pressen (82, 83)
   Sehr aufschlußreich waren weitere Arbeiten von Junginger, die den Umfang der Phasentransformation von Sulfanilamid bei dessen Verpressung zu Tabletten beschrieben. Während es sich beim Vermahlen um eine zeitlich lange mechanische Beanspruchung handelt, stellt die Komprimierung mit einer Exzenter- oder Hydraulikpresse nur eine Kurzzeitbelastung dar. Die Experimente ergaben u.a., daß sich die Modifikation I bei bestimmten Preßdrücken zu etwa 80% in Modifikation II umwandelte.

Für meine Versuche wählte ich von den hier beschriebenen Verfahren die Kristallisation aus Lösungsmitteln aus. Die Gründe hierfür sind:

Das Verfahren ist relativ unabhängig von Apparaturen;
es ist auch in größeren Maßstäben durchführbar
und führt nicht nur zu polymorphen, sondern auch zu pseudopolymorphen Formen;
es ist insofern praxisnah, als bereits bei der Arzneimittelsynthese Umkristallisationsvorgänge durchgeführt werden, die in gleicher Weise wie meine Versuche zu polymorphen Formen führen können (137).

Im allgemeinen wurden Basisversuche mit Kristallisaten aus Methanol, Ethanol, Chloroform, Aceton und Ethanol/Wasser durchgeführt (98). Bei positiver Polymorphie- oder Solvatbildung wurden teilweise noch andere Lösungsmittel verwendet.

4 Untersuchungen

4.1 Auswahl der Substanzen

Für meine Versuche wählte ich Vertreter aus der Gruppe der Steroidhormone aus, weil sie eine sehr geringe Wasserlöslichkeit aufweisen. Während man in den fünfziger und am Anfang der sechziger Jahre glaubte, die Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen nur durch chemische Abwandlung (118, 119) vergrößern zu können, versucht man heute, dieses durch häufig einfacher durchzuführende physikalische Maßnahmen zu erreichen, zumal eine chemische Abwandlung des Arzneimittelmoleküls u.U. eine Modifizierung des Wirkungsspektrums mit sich bringt. Neben den bereits erwähnten Sprüheinbettungen (158) sind noch besonders zu nennen Kristallisate aus Tensidlösungen (37), Dispersionen von Corticosteroiden in erstarrten Schmelzen leicht wasserlöslicher Träger (4) und natürlich die gezielte Herstellung metastabiler Phasen (s. Kapitel 3.4). Die Steroidhormone interessierten ferner vor allem deswegen, weil sie seit längerer Zeit dafür bekannt sind, relativ leicht polymorphe und pseudopolymorphe Formen auszubilden. Eine Zusammenfassung des bis 1977 Publizierten ergab (98), daß von ungefähr 100 geprüften Steroidhormonen ca. 60 polymorph und ebenso viele pseudopolymorph waren. Daß sich bereits andere Autoren mit der Polymorphie dieser Arzneisubstanzen beschäftigt haben, war kein Hinderungsgrund diese erneut zu bearbeiten, sondern eher ein Anreiz, da sich viele der bisher veröffentlichten Ergebnisse widersprechen.

"...pendant l'échauffement...,
on n'observe pas seulement des
ralentissements...mais parfois
aussi de brusques accélérations..."
H. Le Chatelier 1887 (135)

4.2 Differentialthermoanalytische Untersuchungen

4.2.1 Chlormadinonacetat -CMA-

(6-Chlor-17α-hydroxy-4.6-pregnadien-3.20-dion-17-acetat)

2.AB-DDR: Hellgelbe Nadeln oder hellgelbes, kristallines Pulver. Geruch nicht wahrnehmbar.(Keine F_p-Angabe).

4.2.1.1 CMA-Handelsprodukt

Zunächst wurde das noch nicht umkristallisierte Handelsprodukt untersucht. Die DTA-Kurven zeigten mehrere Maxima im Bereich zwischen 203°C und 212°C. Zwischen 206°C und 208°C sublimiert ein Teil der Probe bereits, was durch die endotherme DT-Kurve und die negative TG-Kurve angezeigt wurde. Jenseits 210°C nahm das Gewicht der Probe zu und es zeigte sich ein exothermes DT-Signal. Dies deutete auf eine oxidative Zersetzung hin. Bei noch höheren Temperaturen verkohlte die Substanz. Entstehende Fragmente der Verbindung begannen zu sublimieren.
Die Aufnahme war zunächst unverständlich. Besonders das Auftreten mehrerer Maxima war nicht zu erklären.

4.2.1.2 CMA aus Ethanol/Wasser (70:30)

In einem 2. Versuch wurde CMA aus Ethanol/Wasser 70% mehrfach kristallisiert und nach dem Trocknen bei 55°C untersucht.
Die aufgenommenen Diagramme zeigten ein völlig anderes Bild. Die vorher breite "Schmelzbande" war auf einem scharfen Peak zusammengeschrumpft, dessen Maximum bei 208°C lag. Dieser Unterschied läßt sich vielleicht so erklären: Das Handelsprodukt machte unter dem Mikroskop einen sehr uneinheitlichen Eindruck. Etwas voreilig konnte man sagen, daß es sich um das Gemisch eines weißen und eines gelben Pulvers handelte. Hier konnte

also auch eine Mischung mehrerer, zumindest zweier Modifikationen vorliegen, die nacheinander schmolzen. Solche Fälle sind in der Literatur, z.B. beim Corticosteronacetat (103), beschrieben. Das auskristallisierte Produkt bestand aus feinen, einheitlichen Nadeln. Es konnte sein, daß bei der Umkristallisation nur eine Modifikation hergestellt wurde, nämlich die thermodynamisch stabilste,die bei ca. 208°C schmolz. Beim Übereinanderlegen der Thermodiagramme 4.2.1.1 und 4.2.1.2 zeigte sich, daß sich der Schmelzpeak von 4.2.1.2 recht gut mit dem von 4.2.1.1 bei 208°C deckte. Der im Versuch 4.2.1.1 vorhandene Vorpeak war auf eine Schulter zusammengeschrumpft.

4.2.1.3 CMA aus Methanol

Ein weiteres Kristallisat wurde aus Methanol hergestellt. Es resultierten wieder Nadeln, die jedoch eine breite "Schmelzbande" zeigten, deren 1. Maximum bei 208°C lag.

4.2.1.4 CMA aus Aceton

Das Kristallisat aus Aceton zeigte, analog 4.2.1.2, nur einen scharfen Peak. Die Temperaturermittlung ergab einen Schmelzpunkt von 200°C. Es konnte angenommen werden, daß hier eine metastabile Form entstanden war.
Versuche mit Kristallisaten aus Chloroform zeigten den gleichen Kurvenverlauf.

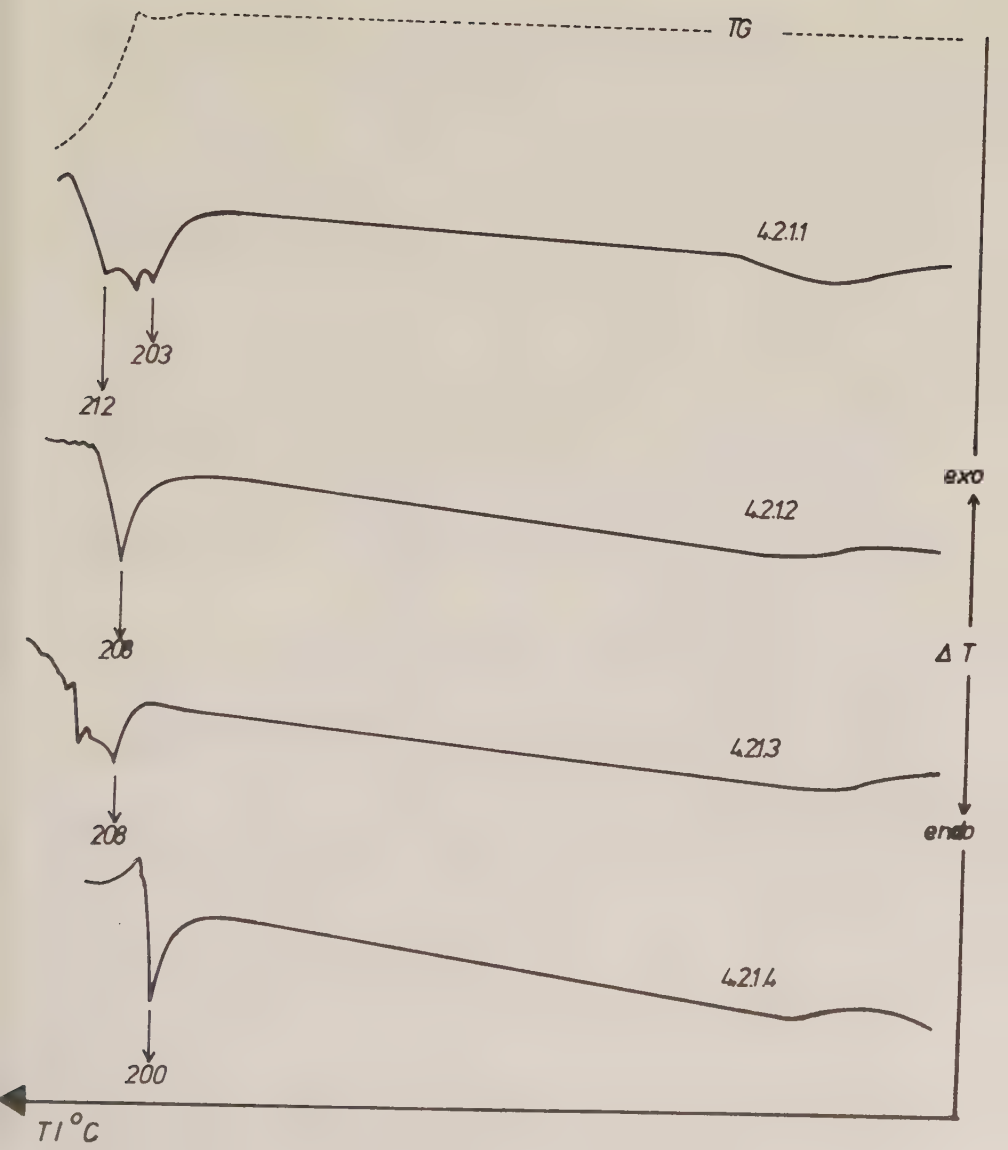


Abb. 9: DTA/TG-Diagramme verschiedener Kristallisate von CMA

4.2.2 Cortisonacetat -CA- (30, 31, 32, 95, 98, 105, 106, 110, 145, 146, 150, 208)

(21-Acetoxy-17α-hydroxy-4-pregnen-3.11. 20-trion)

Beschreibung nach EuAB: Fast weißes, geruchloses, kristallines Pulver.

Folgende der bisher zitierten Arzneibücher geben den Schmelzpunkt bei etwa 240°C mit anschließender Zersetzung an:

BP 73 BPC 73, DAB 7, EuAB, Helv.VI, USP XIX.

ÖAB 9 schreibt vor:

Schmelzintervall im Kapillarröhrchen: 240-250°C

Schmelzintervall unter dem Mikroskop: 230-245°C

Über die Polymorphie keines anderen Steroidhormons sind bisher so viele widersprüchliche Angaben veröffentlicht worden, wie über die des CA. Im DAB 7-Kommentar (14) steht:

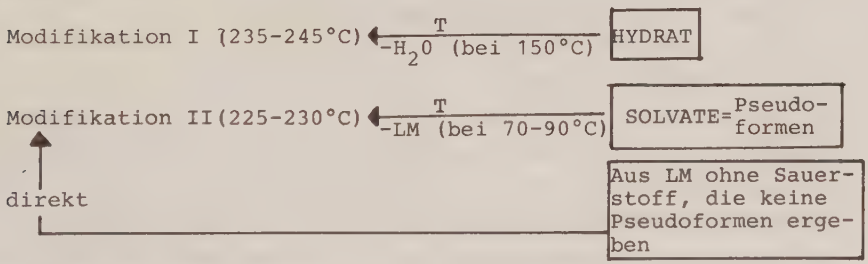
> "... CA kommt in wenigstens 5 kristallinen Modifikationen vor. Von allen Modifikationen wurden Röntgenstrukturanalysen (30, 146) ausgeführt."

Mesley und Johnson (150) gaben im Jahre 1965 für CA nicht weniger als sieben verschiedene polymorphe Formen an. Sie stellten allerdings am Ende ihrer Arbeit fest, daß sie manche der gefundenen "Modifikationen" mit der von ihnen u.a. eingesetzten IR-Spektroskopie nicht unterscheiden konnten.

Carless, Moustafa und Rapson (31, 32) beschrieben drei wasserfreie und zwei wasserhaltige Formen. Das Erstaunliche war, daß sie einerseits z.B. die Modifikation III als wasserfrei bezeichneten, obwohl sie aus Lösungsmitteln mit hohem Wassergehalt kristallisiert worden war, andererseits jedoch wollten sie Hydrate stets aus Lösungsmitteln mit einem Wassergehalt unter 1% gewonnen haben.

Kuhnert-Brandstätter und Grimm (106) widerlegten die zuletzt genannte Arbeit völlig. Sie stellten fest, daß aus stark wasserhaltigen Lösungsmitteln wie zu erwarten Hydrate resultierten. Das IR-Spektrum, welches von Carless und Mitarbeitern einer Modifikation III zugeordnet worden war, konnten sie einwandfrei als Spektrum eines CA-Hydrats identifizieren. Die "Hydrate", gewonnen aus Lösungsmitteln mit extrem niedrigen Wassergehalt, er-

wiesen sich als äthanol- und methanolhaltige Kristalle.
So blieben nach der Kuhnert-Brandstätterschen Arbeit von allen angeblichen Modifikationen des CA nur zwei echte polymorphe Formen übrig. In allen anderen Fällen sollte Pseudopolymorphie vorliegen. Von 20 der eingesetzten Lösungsmittel wurden 11 in den Kristall eingebaut. Aus den übrigen 9 Lösungsmitteln entstand stets direkt die metastabile Form II. Die Modifikation I sollte nur durch thermisches Belasten des Hydrats oder durch Mikronisieren von solvatisierten Kristallen darstellbar sein.
In den von mir durchgeführten Experimenten wurde versucht, nach Literaturangaben und eigenen Überlegungen Form I und II, verschiedene Solvate und das Hydrat herzustellen und zu untersuchen. Am Schluß sollte dann mit Hilfe der aus dieser Versuchsreihe gewonnenen Erkenntnisse das eingesetzte Handelsprodukt identifiziert werden. Schematisiert man die Kuhnert-Brandstätterersche Arbeit (106), dann lassen sich folgende Arbeitswege erkennen:



4.2.2.1 CA-Hydrat

4.2.2.1.1 CA in Aceton gelöst und mit Wasser ausgefällt

Diesem Schema folgend wurde zunächst versucht das Hydrat herzustellen. Nach Literaturangaben (106) wurde das Steroid aus einer Acetonlösung mit einem Überschuß an Wasser ausgefällt.Obwohl der Versuch unter den verschiedensten Bedingungen (Variation der Temperatur und der Mengen an Lösungs- und Nichtlösungsmittel) immer wieder durchgeführt wurde und die entstandenen Plättchen

auf mehrere Arten getrocknet worden waren (im Trockenschrank bei 35°C und 60°C, im evakuierten Exsikkator über verschiedenen Trocknungsmitteln), ließ sich aufgrund der thermogravimetrischen Untersuchung kein Hydrat nachweisen.
Auch bei der relativ hohen Einwaage von 8o mg konnte die Angabe von Kuhnert-Brandstätter nicht bestätigt werden. Aus den Thermodiagrammen ging eindeutig hervor, daß ein Wasseraustritt weder vor noch nach 100°C erfolgte.
Es muß besonders auf die Lage des endo- und exothermen Peaks hingewiesen werden. In den Diagrammen stellt die erste Auslenkung keineswegs den endothermen Schmelzvorgang dar, sondern eine exotherme Reaktion, die den eigentlichen Schmelzvorgang einleitet. Ignorierte man diese"Gegenlenkung", dann ließ sich durch Fällen des Lots auf die Abszisse ein Klarschmelzpunkt von 233°C ermitteln, was dem Literaturwert für Modifikation I (235-245°C) entsprach. In den folgenden Kapiteln wurde u.a. versucht, eine Erklärung für die völlig unverständliche "Entenergisierungsreaktion" vor dem Schmelzintervall zu finden.

4.2.2.1.2 CA aus Wasser

Da laut (106) zur Bildung pseudopolymorpher CA-Formen nur Lösungsmittel mit Sauerstoffunktion befähigt sind, wurde in einem anderen Versuch das Steroid mehrfach aus Wasser kristallisiert. Imersten Ansatz wurde 1 g CA in 10 l Wasser unter Rückfluß gekocht, dann heiß filtriert und langsam abgekühlt. Es entstanden ähnlich wie bei 4.2.2.1.1 glänzende Plättchen. Bei der DT-Untersuchung war ein Lösungsmittelaustritt sichtbar, aber nicht wie beschrieben bei 150°C, sondern bereits ab 64°C. Dies ließ nicht auf das Vorliegen eines "echten" Hydrates, sondern auf Haftwasser schließen. Auch die thermogravimetrische Auswertung sprach gegen eine Hydratbildung, denn sie ergab ein molares Verhältnis Wasser:Steroid von 1:20.

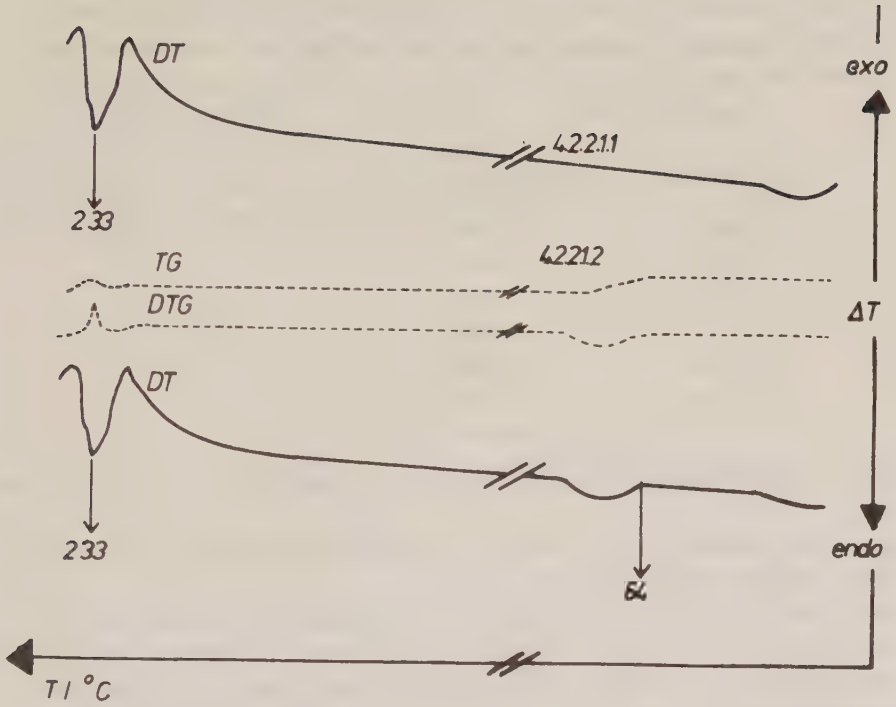


Abb. 10: DTA/TG/DTG-Diagramm zweier CA-Kristallisate

Kuhnert-Brandstätter und Grimm schrieben selbst in ihrer Arbeit: "... in Siliconöl ist eine relativ schwache Bläschenbildung ab 160°C zu beobachten, was auf einen geringen Wassergehalt schließen läßt". Von der Schmelzcharakteristik und der Lage des Schmelzintervalls her konnten die Kristallisate 4.2.2.1.1 und 4.2.2.1.2 als identisch bewertet werden.

In einer längeren Reihe sollte Form II aus Solvaten durch deren Desolvatation hergestellt werden. Es wurden lösungsmittelhaltiger Kristalle aus Methanol, Ethanol, Propanol(1) und Hexanol(1) gewonnen. Beim Erhitzen verhielten sich die lösungsmittelhaltigen Produkte, die sich im Habitus glichen (flache Prismen), ähn-

lich. Die Lösungsmittelabgabe begann je nach Art des Lösungsmittels zwischen 50 und 90°C. Es wurde versucht die Fähigkeit der Lösungsmittel Solvate zu bilden, in Relation zu ihrem Dipolmoment zu setzen.

n-Alkohol	Dipolmoment [D]
CH_3OH	1,688
C_2H_5OH	1,696
C_3H_7OH	1,660
C_4H_9OH	1,660
$C_5H_{10}OH$	1,650
$C_6H_{13}OH$	1,640

Tab. 2: Dipolmomente von n-Alkoholen, angegeben in Debye, nach (44).

Das Dipolmoment nimmt zunächst von Methanol zu Ethanol zu und dann in der homologen Reihe ab.
Die Tabelle 3 deutet an, daß bei n-Alkoholen mit sinkendem Dipolmoment die Fähigkeit Solvate zu bilden verlorengeht. Das Kristallisat aus Ethanol zeigte allerdings nicht die erwartete Zusammensetzung. Es scheint so zu sein, daß der Ethylalkohol eine Sonderstellung einnimmt, wie er ja auch mit seinem Dipolmoment aus der Reihe fällt.

Versuch	Einwaage [mg]	Solvat [mg]	Gewichtsverhältnis (LM: Steroid)	molares Verhaltsnis (LM: Steroid)
CA aus Methanol 4.2.2.2	1. 109,6	1. 3,68	1. 1:28,8	1. 1:2,28
	2. 92,0	2. 3,04	2. 1:29,2	2. 1:2,31
CA aus Ethanol 4.2.2.3	1. 78,4	1. 7,68	1. 1: 9,2	1. 1:1
	2. 92,8	2.10,00	2. 1: 8,2	2. 1:1,05
CA aus Propanol(1) 4.2.2.4	1. 88,0	1.10,48	1. 1: 7,3	1. 1:1,10
	2. 79,2	2. 8,40	2. 1: 8,42	2. 1:1,25

Tab. 3: Solvatbildung von CA mit aliphatischen Alkoholen

4.2.2.5 CA aus Hexanol(1)

Nach den obigen Überlegungen müßten weniger polare Alkohole nicht mehr in das Kristallgitter eingebaut werden. In mehreren Versuchen wurde dieses auch bewiesen. Als Nachweis möge der Ausschnitt aus einem Diagramm dienen, aus dem klar zu erkennen ist, daß in keinem Bereich um den Siedepunkt von Hexanol(1) (156°C) ein LM-Austritt stattfand.

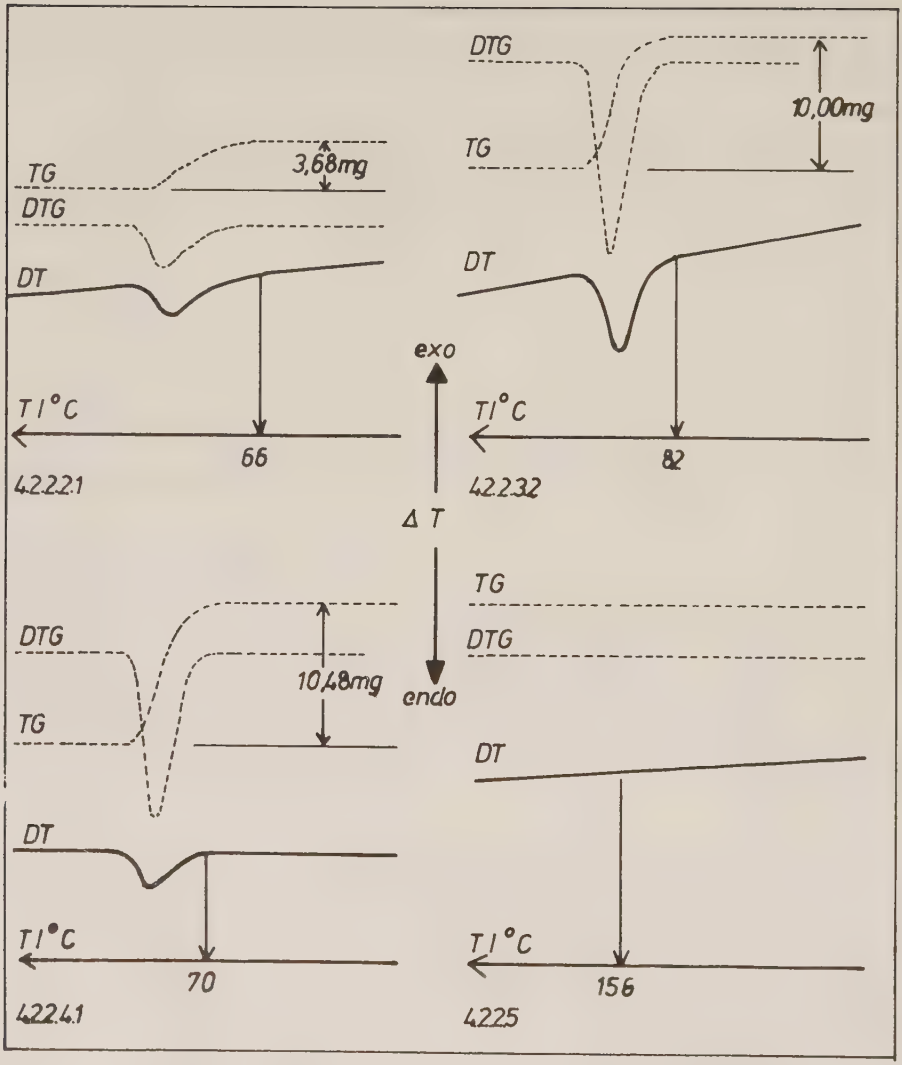


Abb. 11: DTA/TG/DTG-Diagramm verschiedener Kristallisate von CA

Tabelle 4 bringt eine Zusammenstellung der Siedepunkte der eingesetzten Lösungsmittel und die dazugehörigen Desolvatationstemperaturen.

n-Alkohol	K_p [°C]	DTA [°C]
CH_3OH	65	66
C_2H_5OH	78	82
C_3H_7OH	97	70

Tab. 4: Siedepunkte von n-Alkoholen und dazu gehörige Desolvatationstemperaturen aus CA.

Die Aufstellung zeigt, daß sich Methanol und Ethanol wie erwartet verhielten. Auffallend war das sehr frühe Entweichen von Propanol(1). Trotzdem konnte im letzten Fall oberflächlich anhaftendes Lösungsmittel ausgeschlossen werden, da verschiedene Trocknungsmethoden eingesetzt worden waren.
In Abb. 12 sind die Schmelz- bzw. Zersetzungsdiagramme von 4.2.2.2, 4.2.2.3 und 4.2.2.4 dargestellt.

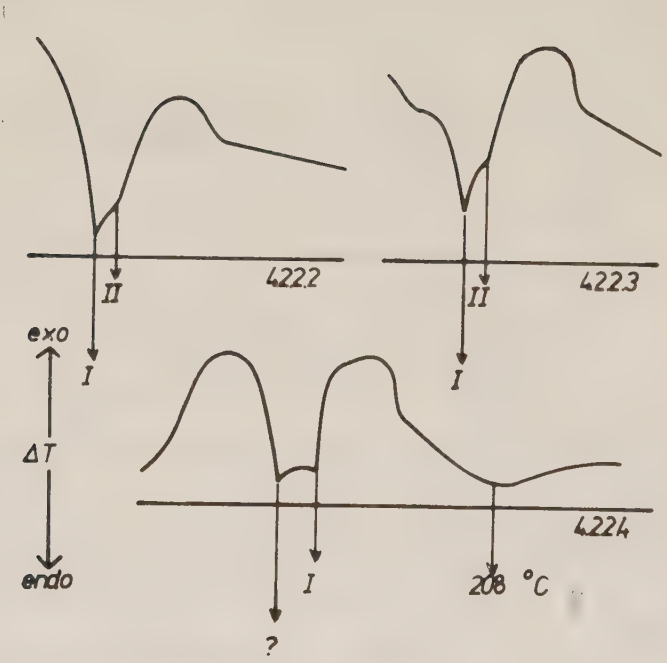


Abb. 12: Schmelz- und Zersetzungsdiagramme verschiedener CA-Kristallisate

Wertete man die Diagramme 4.2.2.2 und 4.2.2.3 über die Peakmaxima aus, so erhielt man zwei Schmelzpunkte, die etwa 5 K auseinanderlagen (228°C und 233°C). Der niedrigere Schmelzpunkt könnte Form II zugeordnet werden, die dann nach Erreichen von 228°C in Form I überging. Möglich ist auch, daß ein Gemisch von I und II bei 233°C vorlag, so daß aufgrund von Schmelzpunktdepression nicht der in (106) angegebene "Reinschmelzpunkt" von Modifikation I bei 235°C erreicht wurde.

Die übliche graphische Auswertmethode ließ sich bei Kristallisat 4.2.2.4 (Kristallisat aus Propanol(1)) schwer anwenden, da die DT-Kurve bereits bei 208°C einen Knick hatte, den man als Umwandlungspunkt deuten mußte. Das 1. Maximum lag bereits bei 232°C, also bei einer Temperatur, die Form I zuzuordnen war. Um welche Form es sich tatsächlich handelte, konnte durch die Thermodiagramme allein nicht entschieden werden.
Auf ähnliche Schwierigkeiten wie bei 4.2.2.4 stieß man bei der Schmelzpunktauswertung von 4.2.2.5 (Kristallisat aus n-Hexanol). Die DT-Kurve hatte ein erstes endothermes Maximum bereits bei 220°C, auf das ein zweites bei 240°C folgte. Vielleicht stellt der erste Peak das Schmelzen der metastabilen Form II dar. Somit könnte dies eine Möglichkeit sein, Form II direkt ohne Desolvatation herzustellen.

4.2.2.6

Weitere lösungsmittelfreie Kristalle wurden aus Chloroform gewonnen. Ihr Schmelzen erfolgte ohne exotherme "Vorreaktion" und war in einem einzigen kräftigen Endopeak sichtbar. Die Temperaturauswertung erbrachte insofern ein unerwartetes Ergebnis, als die ermittelten 240°C nicht der metastabilen, sondern der stabilen Form zuzuordnen waren.

4.2.2.7

Aus Benzol gelang die Herstellung eines lösungsmittelfreien Kristalls. Die DT-Aufnahmen waren infolge geringer Kristallinität der Untersuchungssubstanz sehr schwach. Aufgrund ähnlicher Schwierigkeiten wie bei 4.2.2.4 und 4.2.2.5 konnten nur schwer Aussagen über die absolute Lage des Schmelzpunktes gemacht werden.

4.2.2.8

Abschließend konnte noch die Frage geklärt werden, in welcher Modifikation das Handelsprodukt vorlag. Die gravimetrische Untersuchung ergab das Vorliegen einer absolut lösungsfreien Form. Kurvenverlauf und Lage des Schmelzpeaks sprachen für das Vorhandensein von Modifikation II.
Tabelle 5 zeigt die durchgeführten Versuche und ihre Ergebnisse.

Cortisonacetat bildet		
LM-haltige Kristalle mit n-Alkoholen	LM-freie Kristalle aus	
H_2O (nach LM-Abgabe) Mod.I	Acetonlösung mit H_2O gefällt	Mod.I
CH_3OH (nach LM-Abgabe) Mod.II		
C_2H_5OH (nach LM-Abgabe) Mod.II	$n\text{-}C_6H_{13}OH$	Mod.II
$n\text{-}C_3H_7OH$ (nach LM-Abgabe) Mod.II	$CHCl_3$ oder I + II-Gemisch	Mod.II
	Benzol	Mod.II ?

Tab. 5: Aufstellung der durchgeführten Versuche

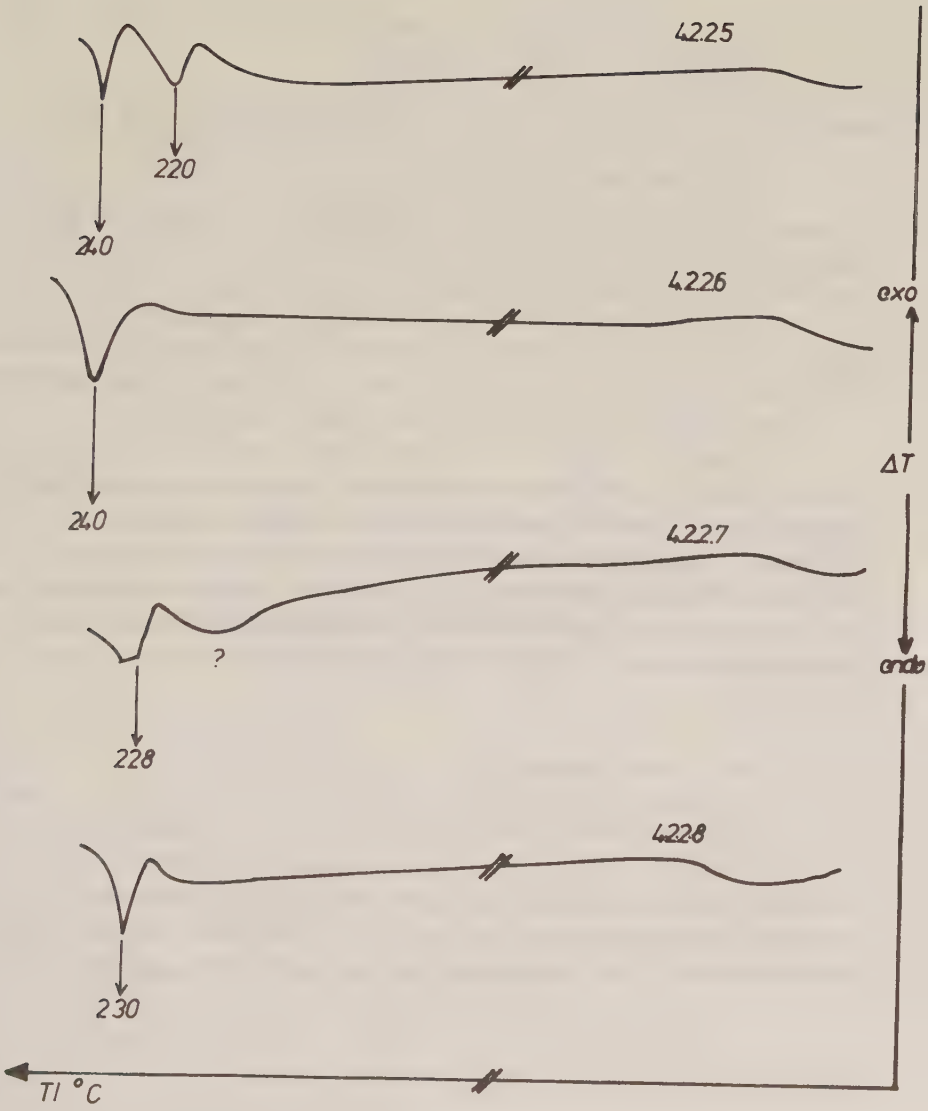


Abb. 13: DTA-Diagramm verschiedener CA-Kristallisate

4.2.3 Desoxycorticosteronacetat -DOCA- (95, 98, 103, 110)
(21-Acetoxy-4-pregnen-3.20-dion)

Beschreibung des EuAB: Weißes, kristallines Pulver oder farblose Kristalle, geruchlos.

Folgende der bisher zitierten Arzneibücher und Kodizes enthalten Schmelztemperaturangaben für DOCA

BP	73:	s.EuAB	Helv.VI	:	s.EuAB
BPC	73:	157-161°C	ÖAB	9:	154-160°C (im Kapillarröhrchen)
DAB	7:	154-161°C			155-159°C (u.Mikroskop)
EuAB	:	157-161°C	USP XIX	:	155-161°C

Meine Versuche an DOCA orientierten sich an einer bereits zitierten Arbeit von Kuhnert-Brandstätter und Gasser (103). Sie hatten verschiedene Ester des Desoxycorticosterons aus Methanol, Ethanol, Chloroform, Aceton und Ethanol/Wasser kristallisiert und die gewonnenen Kristallisate in erster Linie thermomikroskopisch und mit Hilfe der Infrarotspektroskopie untersucht.

4.2.3.1 DOCA-Handelsprodukt

4.2.3.1.1

Zunächst wurde eine Übersichtskurve des Handelsproduktes gefahren. Es zeigte sich, daß sich die Probe jenseits des Schmelzpunktes nicht zersetzte und daß das Probengewicht während der Messung konstant blieb.

4.2.3.1.2

Die Probe wurde nach dem Auskristallisieren erneut aufgeschmolzen und abgekühlt. Es resultierten ein Schmelz- und ein Kristallisationspeak mit etwa der gleichen Fläche, d.h. endo- und exothermer Vorgang entsprachen sich in diesem Fall ener-

getisch recht gut.

4.2.3.1.3

Das Handelsprodukt wurde, um die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse zu prüfen, auch in einem anderen Probenaufnehmer untersucht. Statt des bisher verwendeten Probenaufnehmers L 81/411 mit differentiell geschalteten Platinschiffchen, die mit einer Einwaage von je ca. 80 mg gefahren wurden, wurde der L 81/412-Waagebalken mit auswechselbaren Rundtiegeln eingesetzt. Diese Tiegel erlaubten die Aufnahme von nur etwa 40 mg Substanz. Der DT-Effekt war mit dieser Meßvorrichtung bei gleicher Empfindlichkeit stärker, da die Probensubstanz in die herausnehmbaren Tiegel eingepreßt werden konnte und so der Kontakt zu den Platinflächen intensiver wurde. Die registrierten Kurven demonstrierten die reproduzierbare Arbeitsweise des Gerätes.
Zu den Versuchen ist noch anzumerken, daß der Schmelzpunkt des Handelsproduktes im Versuch 4.2.3.1.1 tiefer als der in den Versuchen 4.2.3.1.2 und 4.2.3.1.3 lag. Dies konnte auf Verunreinigungen in der Probe zurückzuführen sein.

4.2.3.2 DOCA aus Methanol

Aus Methanol wurden silbrig glänzende Nadeln hergestellt. Die von ihnen aufgenommenen DT-Diagramme zeigten eine schwächere Anstiegschulter und ein Ansteigen des Schmelzpunktes auf 158°C. Dieses kann zur Stützung des vorher Gesagten beitragen. Die Auskristallisationstemperatur lag bei 117°C. Jedoch tauchten beim Abkühlen Unregelmäßigkeiten im DT-Signal auf.

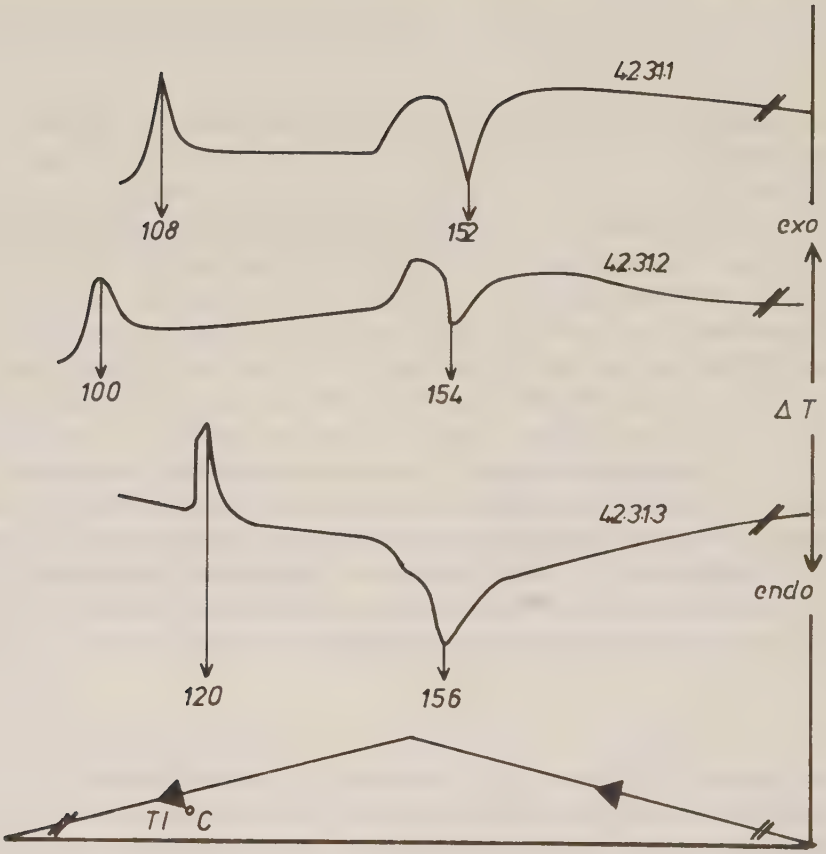


Abb. 14: DTA-Vorversuche an DOCA-Handelsprodukten

4.2.3.3 DOCA aus Ethanol

Beim nächsten Versuch, der mit kurzen, silbrig glänzenden Nadeln, die aus Ethanol gewonnen worden waren, gefahren wurde, waren diese "Unregelmäßigkeiten" verschwunden. In der Aufheizphase wurde ein Schmelzpeak bei 157°C erhalten. Beim

Abkühlen kristallisierte DOCA bei 124°C in einem scharfen Peak aus. Die Flächen unter beiden Maxima entsprachen sich nicht, was aber leicht einzusehen war. Das noch nicht aufgeschmolzene Produkt befand sich unregelmäßig gepackt, mit isolierenden Lufteinschlüssen im Probenaufnehmer. Nach der Schmelze jedoch kleidete die Substanz das Platinschälchen in einem dünnen Film aus und ergab so einen intensiveren DT-Effekt.

4.2.3.4 DOCA aus Aceton

Aus Aceton erhielt man sehr schöne lange, nicht glänzende Prismen, die im wesentlichen das analoge Diagramm ergaben wie das vorher untersuchte Produkt.

4.2.3.5 DOCA aus Chloroform

Die Untersuchung des weißen, nicht glänzenden Produktes aus einem sauerstofffreien Lösungsmittel, hier aus Chloroform, war deswegen interessant, weil beim Abkühlen die DT-Kurve ähnlich kleine Peaks wie beim Methanolversuch zeigte.

4.2.3.6 DOCA aus Ethanol 70%

Das wohl sauberste Schmelz- und Kristallisationsdiagramm wurde für DOCA aus Ethanol 70% erhalten. Dies ließ sich erklären, da aus dem Ethanol-Wasser-Gemisch ein feines kristallines Pulver entstanden war, welches sich sehr gut in den Probentiegel einbringen ließ. Die asymmetrische Spitze des Kristallisationspeaks war nach Wiederaufschmelzen ein scharfes symmetrisches Signal geworden.
Diese und weitere von mir durchgeführten Versuche ergaben, daß DOCA keine polymorphen Formen bildet, wenn man die Substanz aus verschiedenen Lösungsmitteln auskristallisiert. Ferner war eine fehlende Neigung der Verbindung festzustellen, Lösungsmittelmoleküle in ihr Kristallgitter einzubauen. Meine Ergebnisse scheinen insofern sinnvoll zu sein, als Kuhnert-Brandstätter und Gasser (103) ähnliches über mehrere DOCA-ester schrieben.

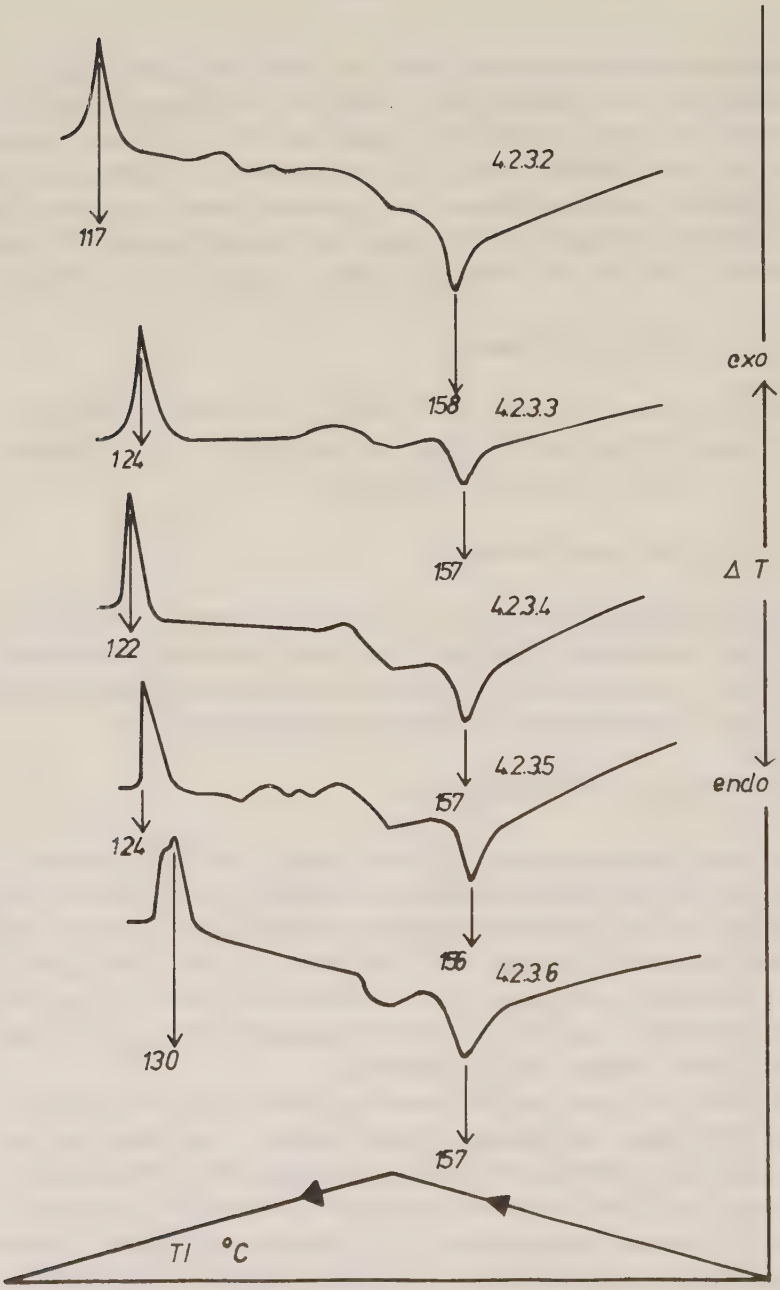


Abb. 15: DTA-Aufnahmen von DOCA aus verschiedenen Lösungsmitteln

4.2.4 Dexamethason -DEXA- (95, 98, 105, 110)
(9α-Fluor-11ß.17α.21-trihydroxy-16α-methylpregna-1.4-dien-3.20-dion)

Beschreibung nach EuAB: Ein weißes oder fast weißes, geruchloses Pulver.

Nur zwei der bisher zitierten Arzneibücher geben einen Schmelzpunkt für DEXA an:

EuAB, Helv.VI: 253°C (unter Zersetzung)

In der Literatur (105) findet man beschrieben, daß DEXA nur mit Chloroform ein Solvat bilden und aus anderen Lösungsmitteln stets in nur einer einzigen stabilen Modifikation kristallisieren soll. Ferner soll das Chloroformsolvat nicht rein, sondern verunreinigt mit Kristallen der Modifikation I vorliegen. Als Beweis für diese Angaben führten die Autoren in (105) u.a. das unterschiedliche Aussehen von Kristallen an, die aus Chloroform gewonnen worden waren. Nach der mechanischen Trennung der beiden unterschiedlich aussehenden Kristallisate voneinander stellten sie fest, daß nur eine der Kristallformen unter dem Thermomikroskop in Siliconöl einen Lösungsmittelaustritt zwischen 80 und 100°C zeigte. Beide Kristallisate wiesen ein Schmelzintervall von 238 bis 258°C auf. Das Vorliegen eines Chloroformsolvates wurde ferner durch IR-Spektroskopie an Substanz-KBr-Preßlingen bewiesen.

4.2.4.1 DEXA aus Chloroform

Durch neunmaliges Kristallisieren aus Chloroform konnte ein unter dem Mikroskop einheitlich aussehendes Produkt hergestellt werden. Die Thermodiagramme zeigten einen Lösungsmittelaustritt ab ca. 62°C (Kp_{CHCl_3}: 61°C). Das Maximum der Lösungsmittelabgabe lag bei 72°C. Die gravimetrische Auswertung der Versuche ergab das Vorliegen eines äußerst geringen Chloroformgehalts. Das molare Verhältnis Steroid:

Kristallflüssigkeit von 20 : 1 spricht gegen das Vorliegen eines "echt" in das Kristallgitter eingebauten Lösungsmittels. Nach dem Entweichen der Kristallflüssigkeit kam es zunächst ab 210°C zu einer exothermen Reaktion, die dann in den Schmelzvorgang überleitete. Der Schmelzpunkt konnte graphisch bei 236°C ermittelt werden.

4.2.4.2 DEXA aus Methanol

4.2.4.3 DEXA aus Ethanol

4.2.4.4 DEXA aus Aceton

4.2.4.5 DEXA aus Ethanol 96%

Die Diagramme der Versuche 4.2.4.2 bis 4.2.4.5 waren völlig identisch, so daß stellvertretend für alle nur eines wiedergegeben werden soll. Im Bereich der Schmelzpunkte zeigten die Kurven die gleichen Charakteristika (Verlauf der DT-Kurve, Lage des Schmelzintervalls) wie die von Versuch 4.2.4.1, so daß mit Sicherheit gesagt werden konnte, daß im ersten Versuch nach demChloroformaustritt die gleiche Modifikation wie bei Kristallisation aus Methanol, Ethanol, Aceton und Ethanol 96% entstanden war.

4.2.4.6 DEXA-Handelsprodukt

Das Handelsprodukt konnte als absolut lösungsmittelfreie Form mit einem Schmelzpunkt von 240°C identifiziert werden.

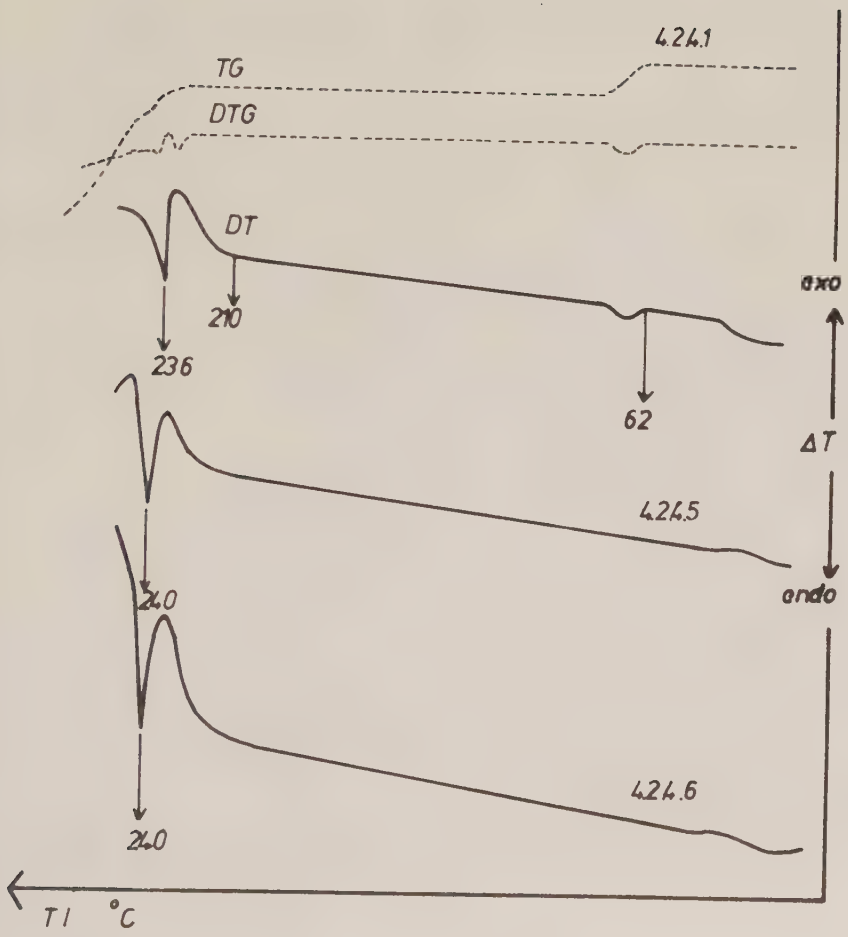


Abb. 16: DTA-Aufnahme von DEXA aus Chloroform, Ethanol und DEXA-Handelsprodukt

4.2.5 Fluorhydrocortisonacetat -FLUDRO- (72, 95, 98, 104, 110,145)
(21-Acetoxy-9α-fluor-11ß-17α-dihydroxypregn-4-en-3.20-dion)

Von den zitierten Arzneibüchern gibt nur Helv.VI folgendes an: Die Substanz schmilzt bei etwa 234°C oder auch bei etwa 206°C.
Bereits im Jahre 1965 wurde von vier echten polymorphen Formen des FLUDRO berichtet (110). Darauf wurden das Hydrat und vier Solvate beschrieben. Kuhnert-Brandstätter et al. gelang es, die Solvate mit Methylacetat, Ethylacetat, Benzol und Dimethylformamid herzustellen. Higuchi und Shefter (72) kristallisierten ein Solvat aus Ethylacetat und Pentanol.
Nach ausführlichen thermomikroskopischen Untersuchungen berichteten Kuhnert-Brandstätter und Gasser (104) im Jahre 1971 von sechs echten polymorphen Formen und von den bereits erwähnten Solvaten. Diese Formenvielfalt wurde meines Wissens bisher von keinem anderen Steroidhormon übertroffen.
Bei meinen Untersuchungen fiel auf, daß eine Solvatbildung aus Aceton, Chloroform, Ethanol, Ethanol/Wasser und Methanol nicht gelang. Waren die meisten der hier beschriebenen Corticosteroide in der Lage Chloroform einzulagern, so war das hier nicht realisierbar.
Eine Zusammenstellung der in der Literatur beschriebenen Herstellungsmöglichkeiten zeigt, daß sich manche Formen pharmazeutisch nicht einsetzen lassen, da ihre Darstellung nur in äußerst geringen Mengen und durch spezielle Kristallisationsmethoden gelingt (s.Tab.6).
Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war, solche Formen zu untersuchen, die in höheren Ausbeuten zu erhalten waren.

Form	Gewinnung, Entstehung	Schmelzpunkt, Schmelzintervall
Form I	anwesend im normalen Handelsprodukt; reine Darstellung im Kristallfilm	225 - 233°C
Form II	wächst spontan in der Schmelze bei 140°C	210 - 214°C
Form III Form IV	Gemisch, welches mikroskopisch nicht zu differenzieren ist. Ident. mit IR möglich, doch auch für diese Untersuchung nicht rein darstellbar.	um 211°C
Form V	leicht zu unterscheiden von anderen Formen, faseriger Sphärolith, in reiner Form aus Chloroform oder p-Dioxan	205 - 208°C
Form VI	durch Desolvatation des Essigestersolvates	?

Tab. 6: Schema einzelner polymorpher Formen von FLUDRO nach (104)

4.2.5.1 FLUDRO aus Methylacetat

Aus Methylacetat erschien ein Produkt, welches nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 226°C schmolz. Nach dem Austritt der Kristallflüssigkeit entstand ein unter dem Mikroskop uneinheitlich aussehendes Kristallisat. Die Uneinheitlichkeit ließ sich erklären, da Kuhnert-Brandstätter und Mitarb. (104) das Desolvatationsprodukt als ein Gemisch zweier Stabilitätsstufen beschrieben. Die gravimetrische Auswertung zweier Versuche ist in Tabelle 7 wiedergegeben.

Versuch	Einwaage [mg]	Lösungsmittel [mg]	Massenverhältnis Steroid:LM	molares Verhältnis Steroid:LM
4.2.5.1.1	71,2	3,8	17,7 : 1	3 : 1
4.2.5.1.2	89,6	4,7	18,0 : 1	3 : 1

Tab. 7: Gravimetrische Auswertung von 4.2.5.1 (zwei Versuche)

Interessanterweise trat in allen Versuchen etwa ein Zehntel des Lösungsmittels in einer gesonderten Stufe aus. Oberflächlich haftende Flüssigkeit konnte wegen der intensiven Trocknung ausgeschlossen werden, zumal die Desolvation erst ab ca. 90°C eintrat und der Siedepunkt des Methylacetats 57°C beträgt.

4.2.5.2 FLUDRO aus Ethylacetat

Eine andere Modifikation schien sich aus dem Solvat mit Ethylacetat nach dessen Desolvatation gebildet zu haben. Kuhnert-Brandstätter bezeichnete diese Form, versehen mit dem Index VI, als die instabilste, da sie bisher nicht durch den Schmelzpunkt, sondern lediglich durch OH-Absorption im IR-Spektrum gekennzeichnet werden konnte.
Die Thermodiagramme zeigten den Zerfall des Solvates nicht in einer einzigen glatten Stufe, sondern nach der TG-Kurve in zwei Abschnitten. Im DTG-Signal waren sogar vier Stufen zu erkennen. Bei 166°C war ein exothermer Peak sichtbar, bei dem sich die Substanz unter Energieabgabe umstrukturierte Kuhnert-Brandstätter und Gasser (104) beobachteten eine Veränderung des Kristallbildes unter dem Mikroskop bei 150°C. In mehreren Versuchen wurde die Reproduzierbarkeit der Solvatbildung untersucht. Ich erhielt in allen Versuchen nach unterschiedlichen Trocknungsmethoden (Exsikkator über Paraffin und im Trockenschrank bei 80°C) das gleiche molare Verhältnis Steroid : LM, das aber nicht, wie von Kuhnert-Brandstätter und Mitarbeiter angegeben,

2 : 1 betrug, sondern 4 : 1. Im Habitus glichen sich die Solvate mit Essigsäureestern. Vorherrschend waren "stiftförmige" Kristalle, im Englischen als "acicular and bladed columnar forms" bezeichnet (68). Auch die Schmelzpunkte der Solvate konnten graphisch bei 227°C ermittelt werden.

4.2.5.3 FLUDRO aus Benzol

Aus Benzol resultierten sechseckige an den Enden zugespitzte Prismen. Während das Maximum der Desolvatation für Essigsäureethylester bei ca. 100°C lag, zerfiel der Benzol-Steroid-Verband erst ab 135°C. Die gravimetrische Auswertung ergab ein molares Verhältnis Steroid : LM von 2 : 1. Nach dem Austritt der Kristallflüssigkeit war bei 200°C ein endothermer Umwandlungspunkt zu sehen; die danach entstandenen Kristalle schmolzen bei 223°C. Diesem Wert zufolge und nach Literaturangaben könnte es sich um ein Gemisch von Modifikation I mit Modifikation V oder II handeln.
Neben der stabilen Form I ist in der Literatur am häufigsten von einer Form V die Rede. Diese Form, für die meistens ein Schmelzpunkt von 205 - 208°C angegeben wird, entspricht der Form B nach Mesley (145). Mehrere Methoden, sie herzustellen, wurden beschrieben:

a) Kristallisation aus Chloroform und Erhitzen auf 90°C.
b) Kristallisation aus p-Dioxan.
c) Kristallisation aus Chloroform, dann Abdunsten des Lösungsmittels bei Zimmertemperatur und anschließendes 15-stündiges Erhitzen des Rückstandes auf 100°C.

4.2.5.4 FLUDRO aus Chloroform

In der Hauptsache stellte ich Kristallisate aus Chloroform her, die ich unterschiedlich thermisch nachbehandelte.

4.2.5.4.1

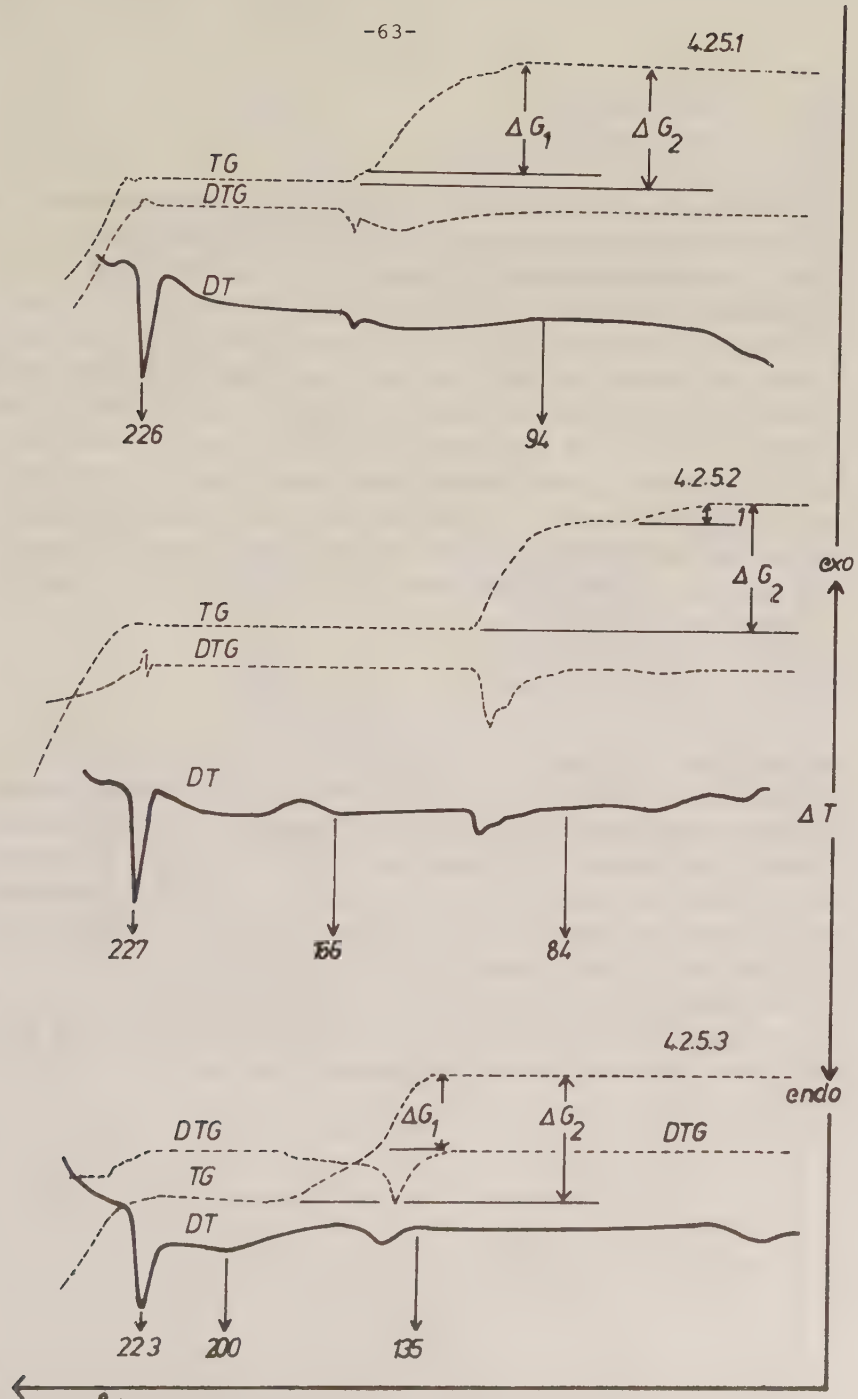
FLUDRO wurde mehrfach aus Chloroform kristallisiert und das Solvens bei Zimmertemperatur abgedunstet. Wie zu erwarten war, enthielt die Probe oberflächlich haftende Flüssigkeit, die bei 70°C entwich.
Gegen den Einbau von Chloroform in das Kristallgitter sprach einmal die geringe Gewichtsabnahme der Probe und zum anderen die Tatsache, daß nach Trocknung bei 50°C kein Lösungsmittelaustritt mehr stattfand. Der Schmelzpunkt lag mit 220°C sehr hoch, so daß angenommen werden mußte, daß Form V nach dieser Methode in größeren Ansätzen nicht rein hergestellt werden konnte.

4.2.5.4.2

In einer anderen Versuchsreihe wurde das Kristallisat von 4.2.5.4.1 zwölf Stunden im Trockenschrank auf 50°C erhitzt. Die jetzt aufgenommenen Thermodiagramme zeigten ein völlig anderes Bild. So war der Schmelzpunkt weiter angestiegen, nämlich auf 223°C, darüber hinaus sah der ganze Kurvenablauf anders aus. Erstaunlich war ferner, daß sich bei 168°C ein exothermer Peak zeigte, wie er auch im Falle des Ethylacetatsolvates beschrieben wurde (4.2.5.2). Es lag der Verdacht nahe, daß auf diese Weise zunächst wieder die instabile Form VI entstanden war.

4.2.5.4.3

Erst ein mehrstündiges Tempern von 4.2.5.4.1 bei 100°C brachte ein anderes Resultat. Der Schmelzpunkt lag nunmehr bei ca. 213°C und auch die Schmelzcharakteristik hatte sich gegenüber den Vorversuchen geändert.



Tab. 17: Thermodiagramme von FLUDRO-Kristallisaten

4.2.5.5 FLUDRO-Handelsprodukt

Die Untersuchung des Handelsproduktes ergab thermogravimetrisch eine leichte Gewichtsabnahme bei ca. 90°C. Da das Differenzierglied diese Gewichtsänderung ebenfalls aufzeichnete, was bei strömungsbedingter Drift des Waagebalkens nicht der Fall ist, konnte hier der Austritt von Feuchtigkeit angenommen werden. Sicherlich handelt es sich, der geringen Menge wegen und da ein mikronisiertes Produkt vorlag, nicht um ein Hydrat oder Solvat, sondern lediglich um aufgenommene Luftfeuchtigkeit. Bei etwa 170°C zeigte sich eine schwache endotherme Reaktion, als ob ein Teil des Präparates zu sintern begonnen hätte, erst dann erfolgte der Schmelzpunkt bei 224°C. Die Vermutung war gegeben, daß es sich bei dem vorliegenden Handelsprodukt um ein Gemisch mehrerer Modifikationen handelte.

4.2.5.6 FLUDRO-Kristallfilm

Am Ende der Versuche mit FLUDRO wurden Schmelzen der Substanz auf einem Schmelzblock nach DAB 7 hergestellt und die glasigen Filmrückstände unter DT-Untersuchung unterworfen. Überraschend hierbei war lediglich die Lage und das Aussehen des Schmelzpeaks. Der in anderen Versuchen mehr oder weniger scharfe Schmelzpeak war auf ein breiteres und niedrigeres Signal zusammengeschrumpft. Der Klarschmelzpunkt konnte bei 210°C festgelegt werden.
Es ist denkbar, daß auf diese Weise Form II entstanden war, für die ja auch Kuhnert-Brandstätter ein Entstehen aus der Schmelze und einen Schmelzpunkt in etwa dieser Höhe angibt.

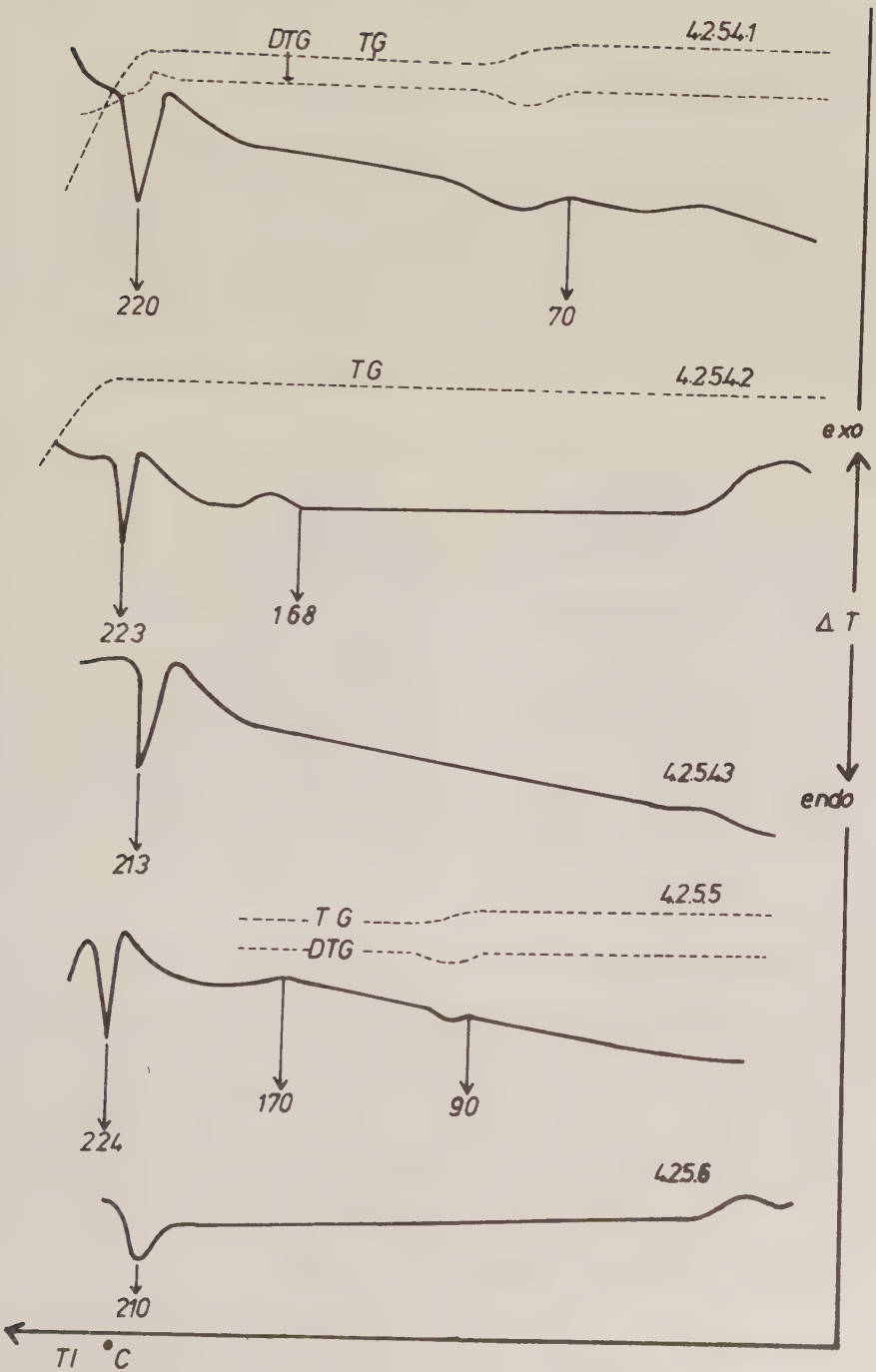


Abb. 18: Thermodiagramm

4.2.6 Mesterolon -ME- (1α-Methyl-5α-androstan-17ß-ol-3-on)

In der Literatur wurden keinerlei Hinweise auf polymorphe Formen des Mesterolons gefunden. Die bisher untersuchten Androstanderivate sind verschiedene Diastereomere des Androstandiols, ferner das Androstandion, das Androstanolon und das Methylandrostandiol (95, 98). Aus dem Handelsprodukt wurden Kristallisate aus verschiedenen Lösungsmitteln hergestellt und der vergleichenden DT-Untersuchung unterworfen.

Versuch	Produkt, Kristallisat	Aussehen
4.2.6.1	Handelsprodukt	feines, weißes, leichtes Pulver (mikronisiert)
4.2.6.2	ME aus Methanol	silbrig glänzende,rhombische Kristalle
4.2.6.3	ME aus Ethanol	grobes, kristallines Pulver
4.2.6.4	ME aus Aceton	ganz feines, silbriges, kristallines Pulver
4.2.6.5	ME aus Chloroform	weißes Pulver, wie 4.2.6.1
4.2.6.6	ME aus Ethanol 70%	silbrige glänzende Nadeln

Tab. 8: Geprüfte Kristallate von ME

4.2.6.1 ME -Handelsware

Deutete man den endothermen Hauptpeak als Schmelzvorgang, so ließ sich graphisch ein Schmelzpunkt von 212°C ermitteln. Der endotherme Vorgang wurde von einer exothermen Reaktion eingeleitet, wie sie bereits häufig bei anderen Versuchen beobachtet wurde. Jenseits des Klarschmelzpunktes nahm das Gewicht der Probe zu, was u.U. auf einen Oxidationsvorgang in der Substanz zurückzuführen war. Erst nach 215°C nahm das Probengewicht ab, die Substanz begann zu sublimieren.

4.2.6.2 ME aus Methanol

Aus Methanol resultierten sehr gleichmäßig aussehende Rhomben, die ein etwas anderes Thermodiagramm als bei 4.2.6.1 ergaben. Es war keine Exoreaktion vor dem Schmelzen festzustellen, so daß man zunächst das Vorliegen einer neuen Modifikation hätte annehmen können. Dagegen sprach jedoch die gleiche Lage des Schmelzpeaks wie bei 4.2.6.1.

4.2.6.3 ME aus Ethanol

Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist, erhielt man aus Ethanol ein grob kristallines Pulver. Um eine dichtere Packung der Substanz im Probenschälchen und damit einen stärkeren DT-Effekt zu erzielen, hätte man die Substanz zerkleinern müssen. Dies hätte jedoch eventuell eine Veränderung des Kristallgitters zur Folge haben können, so daß lieber ein schwächeres DT-Signal in Kauf genommen wurde. Trotzdem konnte hier das Vorliegen einer metastabilen Form angenommen werden, denn der Schmelzpunkt lag bei keinem der Versuche höher als 200°C. Der gesamte Endopeak sah glatt aus, eine Schulterbildung wie bei anderen Versuchen fehlte. Dieses "saubere" Verhalten wurde von keinem anderen Produkt mehr erreicht.

4.2.6.4 ME aus Aceton

Aus Aceton erhielt man zwar ein ganz feines, kristallines Pulver, welches sich gut in den Probentiegel einbringen ließ, so daß ein starker DT-Effekt erzielt wurde. Das erhaltene Schmelzsignal war jedoch dreimal in sich aufgespalten. Die Auswertung zweier Peakmaxima ergab Umwandlungspunkte bei 202 und 206°C, was einen Übergang der metastabilen Form (z.B. ME aus Ethanol) in die stabile bedeuten konnte.

4.2.6.5 ME aus Chloroform

Das Produkt, welches aus Chloroform durch Abdampfen des Lösungsmittels bei 70°C gewonnen worden war, kam rein äußerlich der Handelsware am nächsten. Das aufgenommene Thermodiagramm bestätigte diesen zunächst nur subjektiven Eindruck:

Der endotherme Schmelzpeak wurde von einer exothermen Gegenlenkung eingeleitet. Die Peaks stimmten in ihrer Form nahezu überein. Der Schmelzpunkt lag bei dem Kristallisat aus Chloroform um 4 K tiefer.

4.2.6.6 ME aus Ethanol 70%

Die letzte Versuchsreihe von Mesterolon sollte klären, ob sich mit wasserhaltigen Lösungsmitteln, z.B. Ethanol 70%, Hydrate herstellen lassen. Aufgrund der Thermogravimetrie konnte das Vorliegen eines Hydrates ausgeschlossen werden. Anzumerken ist noch, daß die Probe ein mehrfach aufgespaltetes Schmelzsignal zeigte.

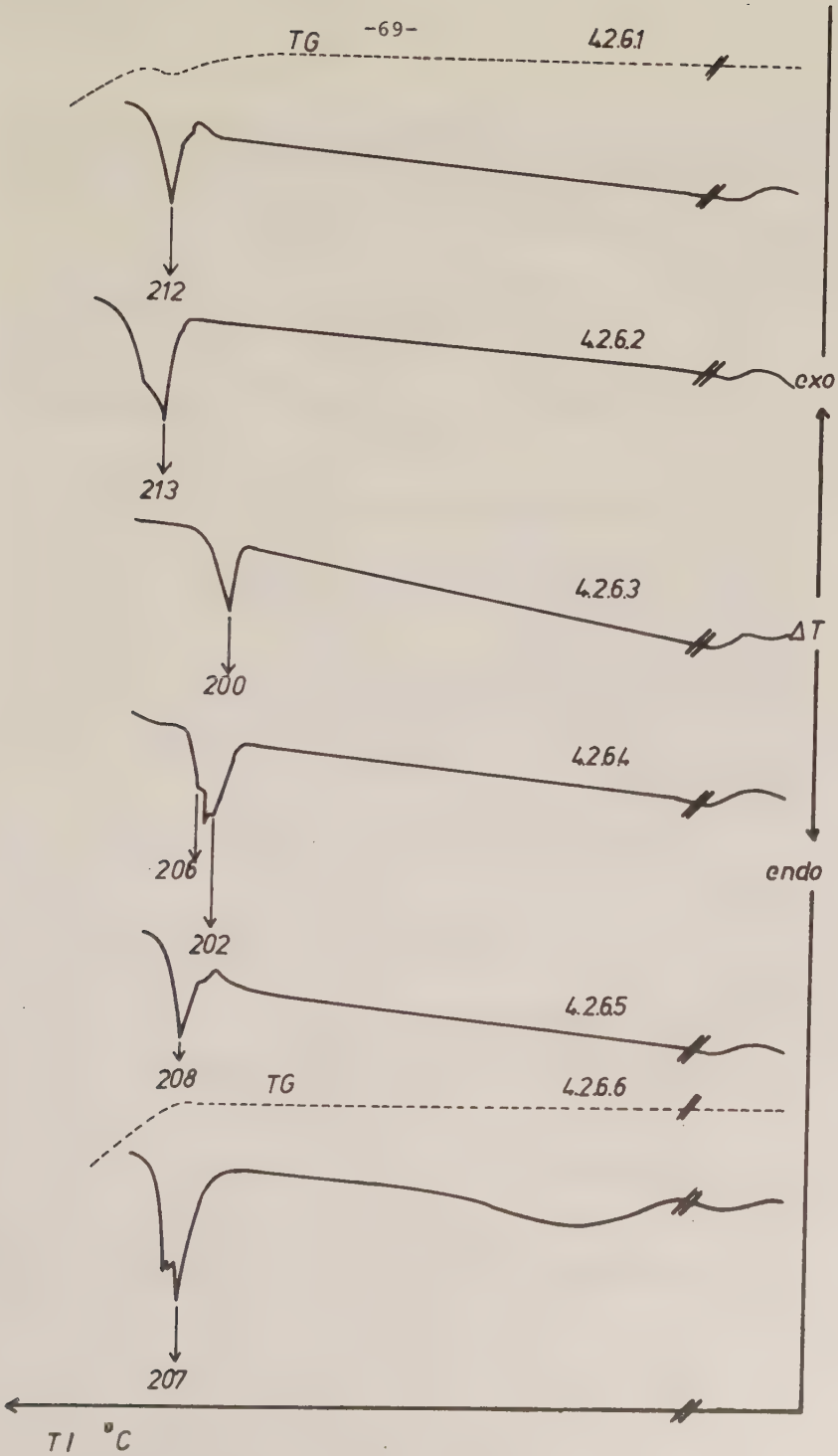


Abb.19: An ME durchgeführte DTA/TG-Versuche

4.2.7 Prednisolonacetat -PREDAC- (95, 98, 104, 110)
(11ß.17.21-Trihydroxy-1.4-pregnadien-3.20-dion-21-acetat)

PREDAC ist als Monographie nur in 2.AB-DDR und in USP XIX enthalten.

Beschreibung des 2.AB-DDR: Weißes, oder nahezu weißes, kristallines Pulver. Geruch nicht wahrnehmbar.

Nur in USP XIX findet sich eine Angabe der Schmelztemperatur: Schmilzt um 235°C unter Zersetzung.

Alle von mir durchgeführten Kristallisationsexperimente führten zu nur einer einzigen stabilen Modifikation. Diese Form zeigte einen Klarschmelzpunkt von 230°C mit späterer Zersetzung. Weder Polymorphie, noch Hydrat- oder Solvatbildung konnten festgestellt werden. Dieses stimmt mit anderen Arbeiten (s.o.) überein. Die aufgenommenen Spektren von PREDAC sollen hier nur summarisch abgehandelt werden.
Vom Handelsprodukt 4.2.7.1 wurden folgende Kristallisate eingehend untersucht:

4.2.7.2 Kristallisat aus Methanol, im Exsikkator über P_2O_5 getrocknet.

4.2.7.3 Kristallisat aus Ethanol abs., im Exsikkator über P_2O_5 getrocknet.

4.2.7.4 Kristallisat aus Ethanol abs., 2 Tage bei 40°C getrocknet.

4.2.7.5 Kristallisat aus Aceton, im Exsikkator über P_2O_5 getrocknet.

4.2.7.6 Kristallisat aus Chloroform, im Exsikkator über Paraffin getrocknet.

Da alle Kurven in ihrem Verlauf und in der Lage des Schmelzsignals übereinstimmen, soll stellvertretend für alle Diagramme das von 4.2.7.5 wiedergegeben werden:

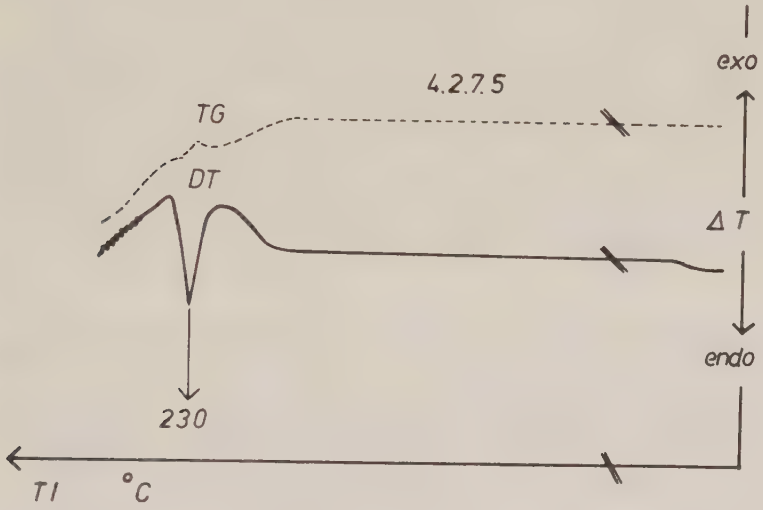


Abb. 20: DT/TG-Diagramm von Prednisolonacetat aus Aceton

4.2.8 Prednisolon -PRED- (95, 98, 104, 110, 145)
(11ß.17.21-Trihydroxy-1.4-pregnadien-3.20-dion)

Beschreibung des EuAB: Fast weißes, kristallines, geruchloses, hygroskopisches Pulver.

Folgende der bisher zitierten Arznei- und Ergänzungsbücher enthalten Schmelztemperaturangaben für PRED:

BP 73 : s. EuAB
BPC 73 : ca. 230°C mit Zersetzung
EuAB : bei etwa 230°C mit Zersetzung
Helv.VI : s. EuAB
USP XIX : um 235°C unter Zersetzung

In der Literatur findet man (104), daß PRED aus wasserhaltigen Lösungsmitteln als Hydrat zu kristallisieren vermag. Auch ein Solvat wurde beschrieben und zwar eines mit Chloroform im Molverhältnis Steroid : Kristallflüssigkeit von 1 : 1. Nur zwei echte polymorphe Modifikationen sind bisher bekannt, diese allerdings schon seit längerer Zeit (145). Nach (104) läßt sich Mod. I durch Kristallisation aus p-Dioxan, Aceton und Methylethylketon gewinnen, während sich Mod. II aus Methanol und Ethanol herstellen läßt. Wurster und Taylor (210) untersuchten die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit beider Modifikationen und des Hydrats. In Kapitel 4.5 wird auf diese Arbeit eingegangen.

Meine ersten an PRED durchgeführten Versuche zielten darauf ab, das Hydrat herzustellen und zu charakterisieren. Während Wurster und Taylor (210) dieses durch Suspendieren einer wasserfreien Form A (Form A nach deren Nomenklatur, hier Form II, da aus Methanol gewonnen) in Wasser und 72-stündiges Schütteln bei 30°C gewannen, wandte ich eine Methode an, die bereits beim CA (vgl. 4.2.2.1.1) in ähnlicher Form eingesetzt worden war:

4.2.8.1 PRED in Ethanol 96% gelöst und mit Wasser ausgefällt

Die Substanz wurde in Ethanol 96% gelöst und dann mit einem Überschuß an Wasser bei 20°C ausgefällt. Die gewonnenen Kristalle wurden mehrfach diesem Vorgang unterworfen und am Schluß 48 Stunden bei 40°C getrocknet.
Bei allen durchgeführten DT-Untersuchungen zeigte sich das gleiche Bild: Bereits ab 50°C konnte ein Lösungsmittelaustritt beobachtet werden, so daß zunächst die Vermutung nahe lag, daß es sich bei den hergestellten Kristallen nicht um das Hydrat, sondern um das Ethanolsolvat handelte. Dagegen sprach jedoch wiederum die Lage des Maximums der endothermen Reaktion bei ca. 100°C. Es konnte deshalb angenommen werden, daß entweder das Hydrat oder eventuell auch ein Ethanol-Wasser-Mischsolvat entstanden war. Die gravimetrische Aus-

wertung der Versuche ergab eine molare Zusammensetzung des Hydrates Steroid : Wasser von 1 :1,2 oder 5 : 6. Unter der Annahme, daß es sich um ein Ethanolsolvat handelte, wurde ein molares Verhältnis Steroid : Ethanol von 2 : 1 errechnet.

Interessant war das Auftreten einer exothermen Reaktion bei etwa 130°C, die auf die Lösungsmittelabgabe folgte und über die unter 4.2.9 berichtet wird.
Die DT-Kurve lenkte zunächst bei ca. 200°C exotherm aus, um dann in den eigentlichen endothermen Schmelzvorgang überzuleiten. Zwei endotherme Maxima ließen sich erkennen, eines bei 220°C und eines bei 223°C.

4.2.8.2 PRED aus Chloroform

In einer weiteren Reihe wurde das Chloroformsolvat untersucht. Die DT-Aufnahmen zeigten den Austritt der Kristallflüssigkeit ab ca. 72°C an. Nach dieser Temperatur erfolgte die Abgabe des Chloroforms in einer einzigen glatten Stufe ohne vorhergegangene Drift der Waage. Aufgrund dieser Tatsache konnte das Vorliegen von adsorbiertem Lösungsmittel ausgeschlossen werden. Wertete man die gravimetrischen Kurven aus, dann ergab sich ein molares Verhältnis Steroid : Chloroform von 2 : 1. In keinem Versuch konnte, obwohl das Kristallisat lediglich im Exsikkator über Paraffin getrocknet worden war, ein Verhältnis von 1 : 1, wie von Kuhnert-Brandstätter und Gasser (104) beschrieben, gefunden werden. Das Maximum des Schmelzens konnte bei 213°C ermittelt werden. Dieser Wert erschien zunächst viel zu tief, entsprach er doch keineswegs den in den angegebenen Arzneibüchern zitierten Werten. Bekanntlich hängt jedoch die Höhe des Schmelzpunktes u.a. von der Initialtemperatur und von der Aufheizgeschwindigkeit ab. So wurde für PRED-Modifikation I bei 10 K/min 230 - 244°C und bei 4 K/min (normale Aufheizrate in der Koflertechnik für zersetzliche Substanzen) 218 - 234°C angegeben. Bei simultan arbeitender Waage hatte sich für mich eine Aufheizgeschwindigkeit von nur 2 K/min als günstig erwiesen, so daß die von mir gemessenen Werte nach

diesen Überlegungen durchaus als sinnvoll erscheinen. Es konnte also gesagt werden, daß nach dem Zerfall des Chloroformsolvates Mod. I entstanden war. Das Entstehen dieser Form wurde zusätzlich durch ein endothermes Signal bei ca. 98°C angezeigt. Die Waage zeigte in diesem Temperaturbereich keine Gewichtsveränderung an, so daß ein endothermer Umwandlungsvorgang abgelaufen sein mußte.

4.2.8.3 PRED aus Aceton

Nach den "Chloroformversuchen" sollte Modifikation I direkt aus Aceton hergestellt werden. Obwohl aus Aceton ein sehr einheitliches Kristallisat erhalten worden war, konnte die Festlegung der Modifikation durch Bestimmung des Schmelzmaximums nicht absolut sicher durchgeführt werden. Zwar deutete die Lage des Maximums bei 223°C auf Mod. I hin, doch erschien mir dies wegen des relativ breiten Peaks als unsicher, so daß ich hoffte u.a. durch IR-Untersuchungen klare Aussagen zu erhalten.

4.2.8.4 PRED aus Methanol

Die aufgenommenen Diagramme von Produkten, die aus Methanol kristallisiert worden waren, zeigten im Bereich des Schmelzens stets ein anderes Bild als 4.2.8.3. Der dort so breite und zerklüftete Endopeak war zu einem glatteren Maximum geworden. Wie bei 4.2.8.3 ergab sich ein Schmelzpunkt von 224°C. Trotzdem war das Vorliegen einer anderen Form wahrscheinlicher, da eben die Schmelzcharakteristik völlig anders war. Auch hier sollte durch die IR-Spektroskopie eine Klärung erfolgen.
Die Differenzierung beider Formen ist deswegen so schwierig, weil sich Schmelzintervall I und II nach (104) überlappen:

Mod. I : 218 - 234°C
Mod. II : 210 - 225°C bei 4 K/min

4.2.8.5 und 4.2.8.6 PRED-Handelsprodukte

Zum Abschluß wurden noch die beiden Handelsprodukte, die zur Herstellung der einzelnen Kristallisate verwendet worden waren, einer vergleichenden DT-Untersuchung unterworfen. Es konnte gefunden werden, daß die beiden Produkte nicht identisch waren. So zeigte 4.2.8.5 einen breiten Schmelzpeak mit einem Knick bei 214°C und ein Schmelzmaximum bei 222°C, was auf ein Gemisch der Mod. II mit der Mod. I bedeutete. Das Produkt 4.2.8.6 zeigte eine etwas andere Schmelzkuve, die bei etwa 229°C ihr Maximum erreichte, so daß es sich hier um die reine Mod. I gehandelt haben mußte.

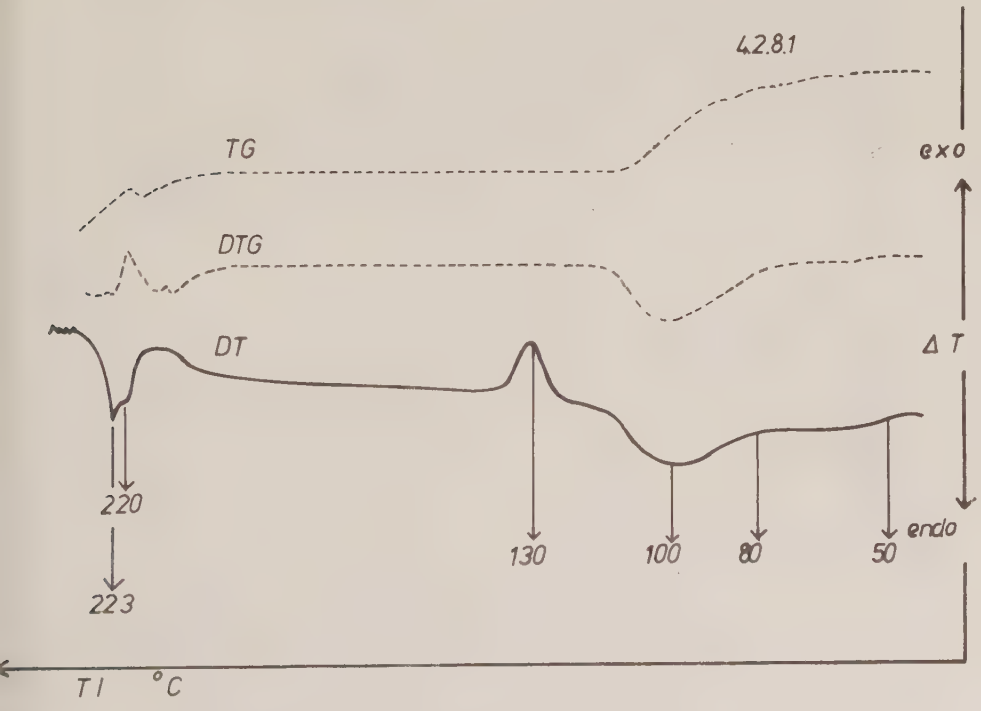


Abb. 21: DT/TG/DTG-Diagramm von PRED 4.2.8.1

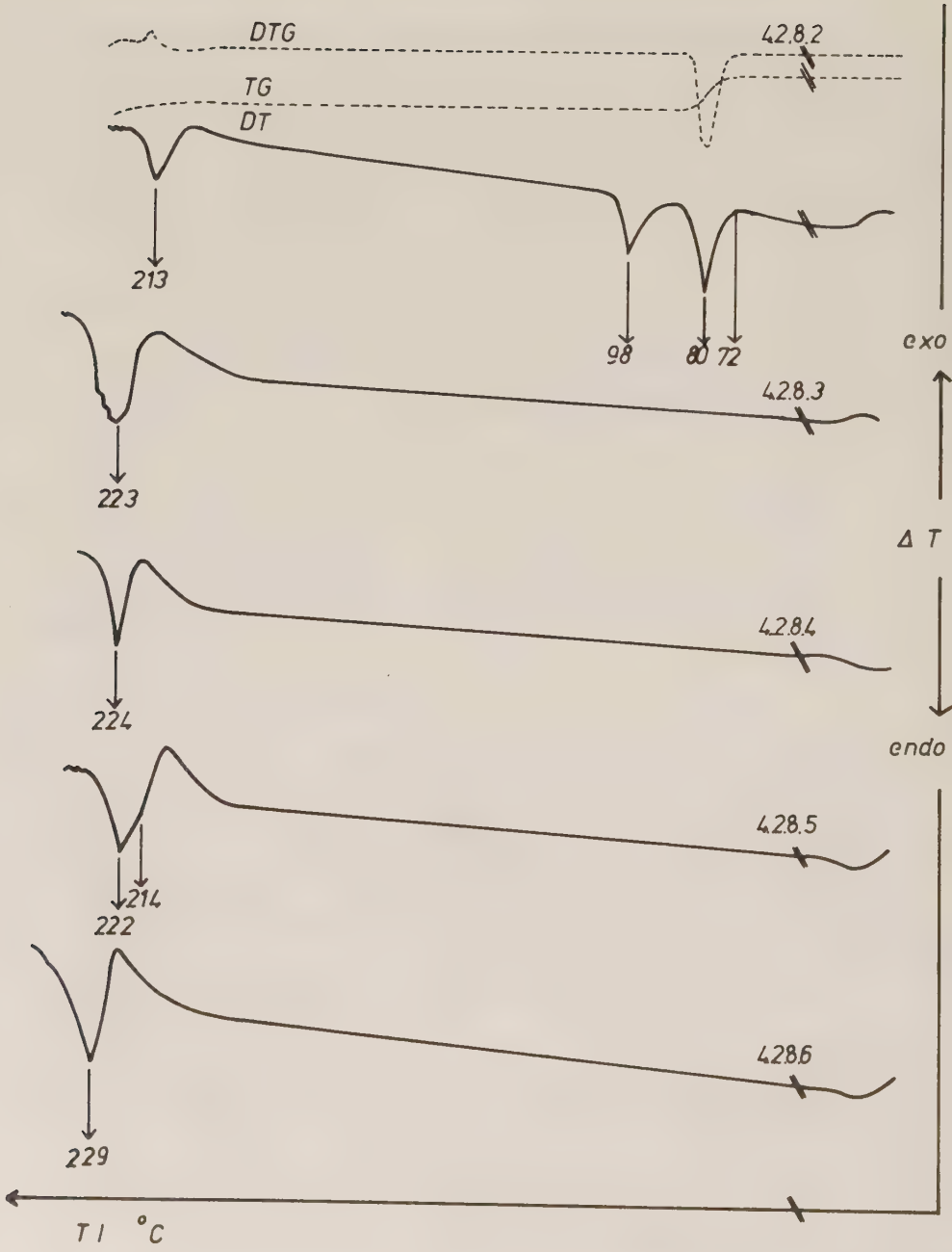


Abb. 22: Thermodiagramme verschiedener PRED-Kristallisate

4.2.9 Phänomen der exothermen Vorreaktion

In den vorhergegangenen Untersuchungen wurde häufig eine exotherme Auslenkung der DT-Kurve vor dem eigentlichen Schmelzpeak beschrieben. Meines Wissens wurde diese Erscheinung im Zusammenhang mit der Thermoanalyse von Arzneimitteln in der Literatur bisher noch nicht diskutiert. In den folgenden Experimenten sollte deshalb versucht werden, eine Erklärung für dieses Phänomen zu finden.
Die einzigen publizierten Anhaltspunkte fand ich in Arbeiten von Bartos (8) und Nürnberg (160). Letzterer deklarierte einen einer bei der DT-Untersuchung von sprühgetrocknetem Digitoxin vor dem Schmelzpeak aufgetretenen exothermen Peak als Kristallisationspeak, ohne dieses bewiesen zu haben.Sein in Abb. 23 dargestelltes Thermodiagramm ist aber insofern nicht mit meinen DT-Kurven vergleichbar, als es sich bei sprühgetrocknetem Digitoxin um ein amorphes Produkt handelt. Die Amorphie der untersuchten Substanz hatte Nürnberg durch Röntgenbeugungsanalyse nachgewiesen.

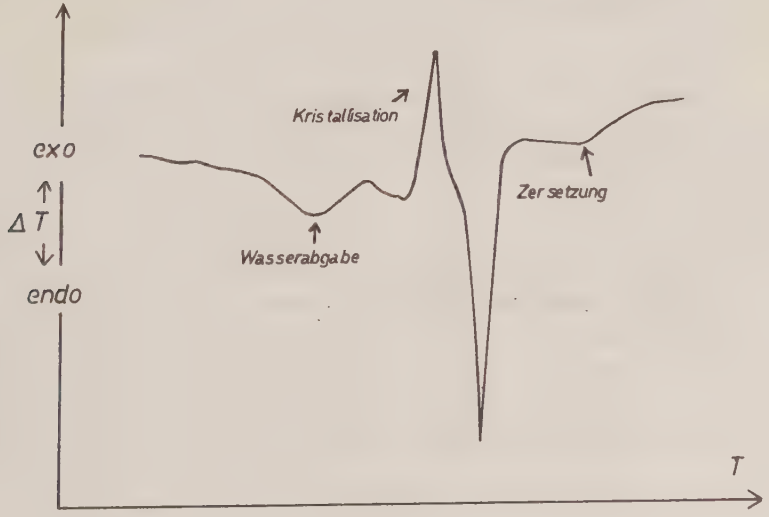


Abb. 23: DTA von sprühgetrocknetem Digitoxin nach (160)

Relevanter für mich war die 1970 erschienene Arbeit von Bartos (8), die sich mit der Thermoanalyse kristalliner Substanzen beschäftigte. Bartos veröffentlichte u.a. Thermodiagramme von Hydrocortison, die er unter Stickstoffbegasung bei Drücken von 1,013 und 0,033 bar gefahren hatte. In beiden Fällen war mit der relativ hohen Aufheizrate von 50 K/min gearbeitet worden. Bartos stellte fest, daß die Kurve, die unter dem geringerem Druck aufgenommen worden war, vor dem Schmelzpunkt eine stark exotherme Ausbuchtung hatte. Eine Erklärung hierfür konnte er nicht geben. Er schrieb wörtlich: "... Unter Unterdruck von 25 mm, wobei die Temperatur mit einer Geschwindigkeit von 50 K/min anstieg, wurde die Endotherme von einer starken Exotherme eingeleitet, deren Ursache wir nicht kennen". Abbildung 24 gibt den Verlauf der Bartosschen Kurven wieder:

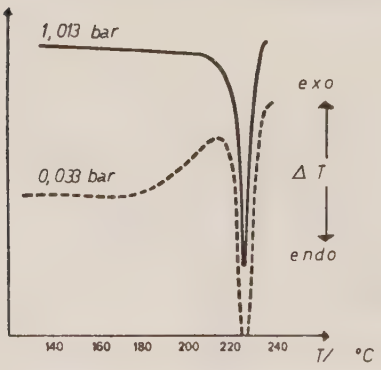


Abb. 24: DT-Kurven von Hydrocortison (8)

Der Arbeit von Bartos zufolge sollte eine solche Erscheinung, wenn überhaupt, nur unter verminderten Drücken und bei Spülung mit Inertgas auftreten. Meine Versuche führte ich jedoch stets bei normalem Außendruck und in stehender Luft durch. Trotzdem trat diese Erscheinung auf.
Da ich stets mit niedrigen Aufheizraten arbeitete (1 K/min, 2 K/min) - bei höheren Aufheizgeschwindigkeiten sind wegen der starken Drift des Waagebalkens keine gravimetrischen Aussagen möglich - lag die Vermutung nahe, daß die Größe der exothermen Ausbuchtung in einem Zusammenhang mit der Aufheizrate stehen müßte. Hierin ist vielleicht auch der Grund zu sehen, warum auf pharmazeutischem Sektor dieses Phänomen bisher noch keine größere Beachtung fand. Im allgemeinen findet man in der Literatur Arbeiten beschrieben, die bei recht hohen Aufheizraten (>20 K/min) und meist auch noch in geschlossenen Systemen (DMC = dynamic-micro-calorimetry, DSC o.ä.), in Systemen also, die aufgrund der geringen Einwaage solche Temperatursteigerungen erlauben, durchgeführt wurden.

4.2.9.1 Zusammenhang zwischen Aufheizgeschwindigkeit und Peakfläche

In einer orientierenden Versuchsreihe wurden von mir etwa die gleichen Mengen (ca. 50 mg) Prednisolon-Handelsprodukt eingewogen und nacheinander mit steigenden Aufheizraten gefahren. Es zeigte sich, daß wie vermutet mit Steigerung der Aufheizgeschwindigkeit der Grad der exothermen "Vorreaktion" abnahm, d.h. die Flächen unter dem Exopeak wurden kleiner. Bei 20 K/min bereits konnte eine absolut lineare Basislinie bis zum Beginn der endothermen Reaktion (Schmelzen) erzielt werden. In Abbildung 25 sind einige der aufgenommenen Kurven dargestellt (0,5 K/min, 2 K/min, 5 K/min, 10 K/min):

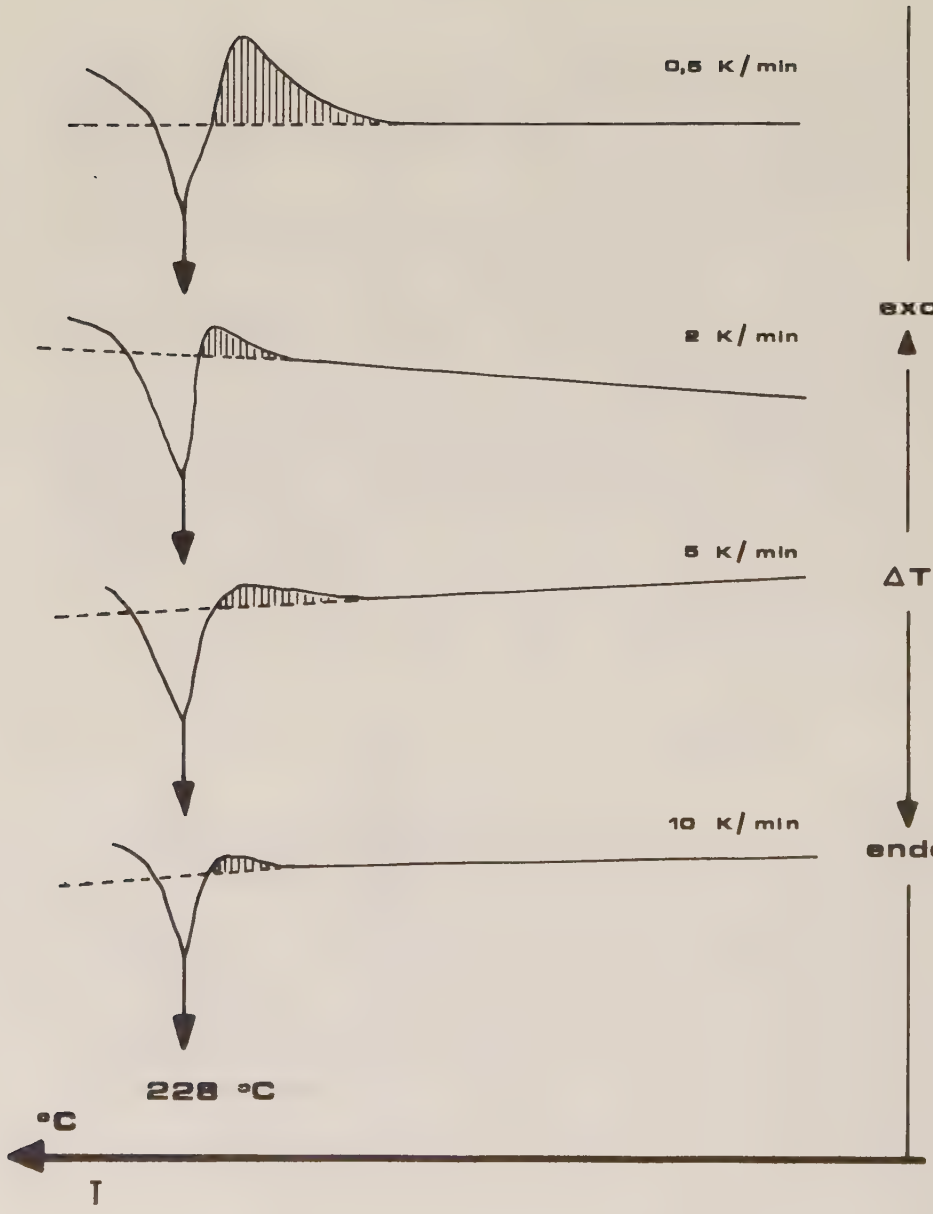


Abb. 25: Flächenverkleinerung der exothermen "Vorreaktion" bei steigenden Aufheizraten (PRED-Handelsprodukt).

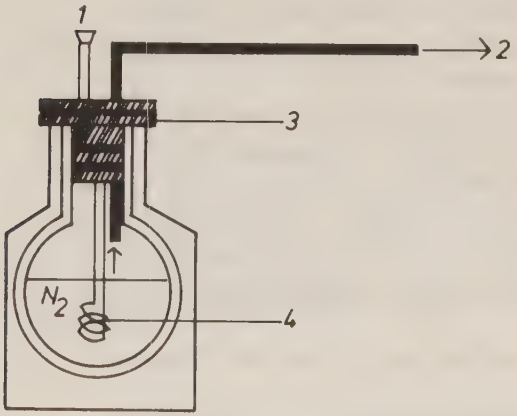
Bei Steigerung der Aufheizraten muß beachtet werden, daß bei gleichbleibender Einwaage und konstanter Empfindlichkeit der DT-Elektronik die Peakhöhe bzw. die Fläche unter dem Differenzthermosignal zunimmt. Um etwa gleich große Signale zu erhalten, sind deshalb bei Zunahme der Aufheizrate die Einwaagen zu erhöhen oder aber die Signalempfindlichkeiten zu erniedrigen. Bei einer Verdoppelung der Wärmezufuhr von 10 auf 20 K/min erhielt ich selbst bei schwächster Verstärkung des DT-Signals so große Peaks, daß auf die Darstellung dieser Kurve hier verzichtet wurde.
Zweck dieser Versuche war nicht, eine quantitative Aussage zu machen, in welchem Maß eine Temperatursteigerung die Flächenverkleinerung unter dem Endopeak beeinflußt. Die aufgezeichnete DT-Kurve ist von einer Vielzahl von Variablen (45) abhängig, die zu normieren im offenen System unmöglich ist. Für meine Versuche waren folgende Parameter von besonderer Bedeutung:

Teilchengröße und Packungsdichte der Probensubstanz,
Material der Probenhalterung und
Eigenschaften der Inert- bzw. der Vergleichssubstanz.

4.2.9.2 Konstruktion eines Kühlsystems

Meine nächsten Überlegungen zielten darauf ab, etwas Substanz zu gewinnen, die vor dem Schmelzen gerade den endothermen Bereich durchlaufen hatte. Es ging also darum, die Substanz langsam thermisch bis zum Maximum der Energieabgabe zu belasten, dann den Prozeß abrupt abzustoppen, um dann die Probe mit anderen Methoden untersuchen zu können. Der Aufheizvorgang sollte deswegen nicht einfach durch Ausschalten des Ofens gestoppt werden, da es aufgrund der Wärmeleitung in der Probe nicht zu einem sofortigen "Einfrieren" des endothermen Zustandes kommen konnte.
Ich konstruierte deshalb eine Kühlvorrichtung, die es erlaubte, sofort nach dem Ausschalten des Heizprogrammes die

Probe innerhalb von 60 Sekunden um etwa 20 K abzukühlen. Als Kühlmittel verwendete ich flüssigen Stickstoff, der in einem Dewar-Vorratsgefäß mittels einer Heizspirale verdampft wurde. Der so verdampfte Stickstoff entwich aus dem Behälter unter einem derartigen Druck, daß er ohne Schwierigkeiten durch einen Zweikammertieftemperaturofen geleitet werden konnte. Abbildung 26 zeigt den schematischen Aufbau der Kühlanlage:



1 = Öffnung für Peilstab
2 = Stickstoffauslaß zum Ofen
3 = Hermetikverschluß
4 = Heizspirale

Abb. 26: Stickstoffkühlsystem zum raschen Abbrechen von DT-Aufheizprozessen

Schwierigkeiten bereitete die Abdichtung des Behälters nach Einschalten der Verdampferspirale. Oft entwich der Stickstoff seitlich zwischen Gefäßwand und Verschlußrand und konnte nicht mehr durch den Ofen geleitet werden. Erst durch die Verwendung eines speziellen Hermetikverschlusses (Fa. Isotherm) konnte dieser Mangel behoben werden. Der Stand des flüssigen Stickstoffs konnte durch Einschieben eines Kupferpeilstabes, an dem sich dann Reif bildete, durch eine zweite Öffnung kontrolliert werden. Bei Gegenheizung gelang ein lineares Abkühlen mit einer Geschwindigkeit von 15 K/min zwischen 250 und 30°C. Diese von mir konstruierte Kühlung zeigte sich der handelsüblichen von Fa. Du Pont überlegen.

4.2.9.3 Prednisolonsolvat

Als Versuchssubstanz wählte ich ein Kristallisat von Prednisolon, welches durch Ausfällen mit Wasser aus einer ethanolischen Lösung gewonnen worden war (vgl. 4.2.8.1). Dieses schien mir besonders geeignet, weil es mehrere Eigenschaften aufwies, die mir untersuchungswert erschienen:

1. Die Substanz zeigte die gewünschte exotherme Bande vor dem Schmelzen.
2. Es trat ein zusätzlicher exothermer Peak bei ca. 130°C auf, der auf die Abgabe der Kristallflüssigkeit folgte und der mir besonders zur Klärung exothermer Umstrukturierungen geeignet schien, da auf ihn nicht unmittelbar das Schmelzen erfolgte.

Abbildung 27 zeigt eine schematische Darstellung des DT/TG-Diagramms von 4.2.8.1:

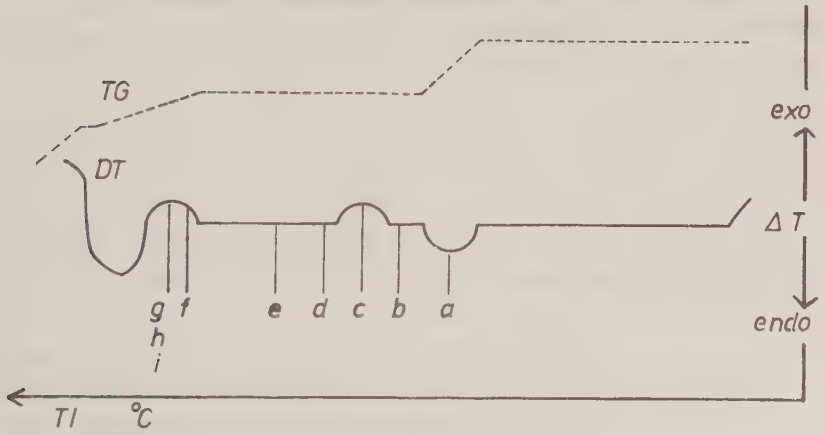


Abb. 27: Schematische Darstellung des Thermodiagramms 4.2.8.1.

In der Versuchsreihe a bis i fuhr ich Substanzproben jeweils bis zu den in Abbildung 27 eingezeichneten Punkten, unterbrach dann das Heizen und fing gleichzeitig mit dem Kühlen an. Der Zustand der Proben wurde so quasi an den einzelnen Punkten "eingefroren".
Folgende Phasen der DT-Untersuchung interessierten mich:

a : bei 100°C = Maximum der Desolvatation
b : bei 110°C = nach abgeschlossener Desolvatation
c : bei 130°C = Maximum der ersten Exoreaktion
d : bei 142°C = nach der ersten Exoreaktion
e : bei 154°C = nach der ersten Exoreaktion
f : bei 200°C = um die zweite Exoreaktion
g : bei 205°C ⎫
h : bei 208°C = während der zweiten Exoreaktion
i : bei 210°C ⎭

Danach wurden die Proben aus dem Probengefäß genommen und luftdicht für weitere Untersuchungen aufbewahrt.

Interessant war, daß sich die Substanzen bereits ab etwa 200°C verfärbten. Nahe dem Maximum der zweiten exothermen Reaktion war die vorher reinweiß gewesene Substanz braun geworden, die im Schmelzpunkt in eine dunkelbraune, glasige Masse überging.

"..., it was found that infrared techniques can be conveniently and successfully applied to distinguish between different crystalline forms of substances of the same chemical composition."

D.N. Kendall 1953 (87)

4.3. Infrarotspektroskopische Untersuchungen

4.3.1 Vorbemerkungen zur Infrarotspektroskopie pseudopolymorpher Formen (106)

Obwohl häufig die Ansicht vertreten wird, daß sich ein in den Kristall eingebautes Solvens auf spektroskopischem Weg eindeutig identifizieren läßt, müssen diesbezüglich bei der IR-Untersuchung pseudopolymorpher Corticosteroide einige wesentliche Einschränkungen gemacht werden.
Handelt es sich bei der eingeschlossenen Kristallflüssigkeit um ein organisches Lösungsmittel, so sind dessen charakteristische Banden häufig neben den starken Eigenbanden der Grundsubstanz nicht mehr zu erkennen. Man muß sich in solchen Fällen mit der Gegenüberstellung von Spektren lösungsmittelfreier und lösungsmittelhaltiger Formen begnügen und auf die exakte Identifizierung der Solvatflüssigkeit verzichten.
Die beiden einzigen organischen Lösungsmittel, die man eventuell auch neben den Banden eines Corticosteroids erkennen kann, sind das Chloroform und die Essigsäure. Chloroformsolvate zeigen eine scharfe Bande zwischen 740 und 770 cm^{-1}.

Zeigt eine Grundsubstanz keine Absorption zwischen 1600 und 1800 cm^{-1}, so läßt sich die in ihr evtl. enthaltene Essigsäure durch IR-Spektroskopie nachweisen, denn diese zeigt meist schwache Absorptionen in diesem Bereich.
Am besten läßt sich Hydratwasser nachweisen, denn es weist, wenn es in ausreichendem Maße vorhanden ist, zwei charakteristische Banden auf: Eine meist sehr starke Bande bei 3600 - 3100 cm^{-1} und eine schwächer ausgebildete bei 1640 - 1615 cm^{-1}.

Allerdings sind beide Banden zusammen nur bei sehr wasserreichen Hydraten vorhanden. Bei Substanzen mit niedrigem Wassergehalt fehlt die Absorption bei kleineren Wellenzahlen.

4.3.2 Aufnahme von Feststoffspektren (67)

Mit Hilfe eines Perkin-Elmer-Spektralphotometers Modell 237 untersuchte ich verschiedene Kristallisate von Prednisolon. Die Substanzen wurden mit flüssigem Paraffin EuAB (Nujol) verrieben und als Suspension zwischen Natriumchloridplatten in den Strahlengang gebracht. Die Methode führt bekanntlich nur dann zu befriedigenden Ergebnissen, wenn die mittlere Teilchengröße der Festsubstanz unter der Wellenlänge des eingestrahlten Lichtes liegt oder wenn das Dispersionsmittel und die Festsubstanz denselben Brechungsindex aufweisen. Da die letzte Bedingung nur selten erfüllt ist, müssen im allgemeinen die Proben auf die mittlere Teilchengröße von 1-2 µm gebracht werden. Ist nämlich die Teilchengröße der Untersuchungssubstanz zu groß, dann geht ein Teil des eingestrahlten Lichts aufgrund des Christiansen-Streuungseffekts verloren und es kommt zu einer Verzerrung der registrierten Banden.

Besitzt die Probe bereits die geforderte Teilchengröße, dann kann sie direkt zwischen zwei Natriumchloridfenstern mit Paraffin verrieben werden. Sehr grobe und sehr harte Teilchen sind in einem Achatmörser zu verreiben, bis sie an der Wand des Mörsers festbacken und glatt erscheinen. Nach Zugabe von 1-2 Tropfen Dispersionsmittel stellt man eine Suspension her, die in ihrer Konsistenz etwa der Vaseline gleicht. Eine zu starke mechanische Belastung birgt andrerseits die Gefahr der Umwandlung metastabiler Formen in sich, so daß hier die Zerkleinerung möglichst vermieden wurde.

4.3.3 Praktischer Teil

Meine Untersuchungen gliederten sich in zwei Teile: Einmal in die Untersuchungen an thermisch nicht belasteten Prednisolon-

kristallisaten und zum anderen in die Untersuchungen am kontinuierlich erhitzten Prednisolonhydrat.

4.3.3.1 Thermisch nicht belastete Prednisolonkristallisate

In den Abbildungen 28 bis 32 sind die IR-Spektren der Kristallisate 4.2.8.1 bis 4.2.8.5 dargestellt.

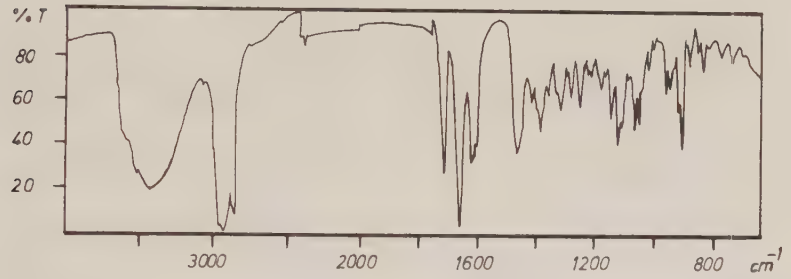


Abb. 28: Kristallisat 4.2.8.1, durch Fällung mit Wasser aus einer ethanolischen Lösung hergestellt (Hydrat).

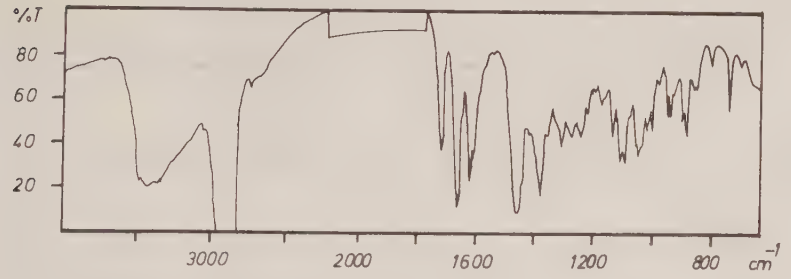


Abb. 29: Kristallisat 4.2.8.2, aus Chloroform hergestellt (Solvat)

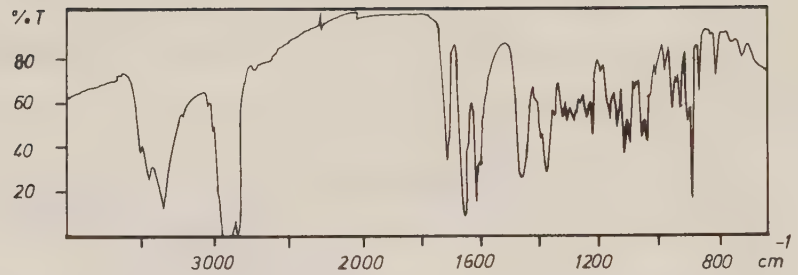


Abb. 30: Kristallisat 4.2.8.3, aus Aceton hergestellt (Mod. I).

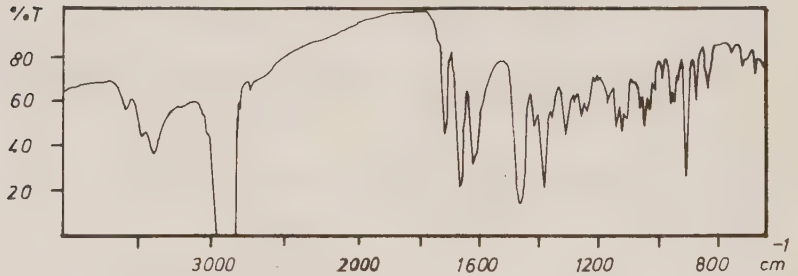


Abb. 31: Kristallisat 4.2.8.4, aus Methanol hergestellt (Mod. II).

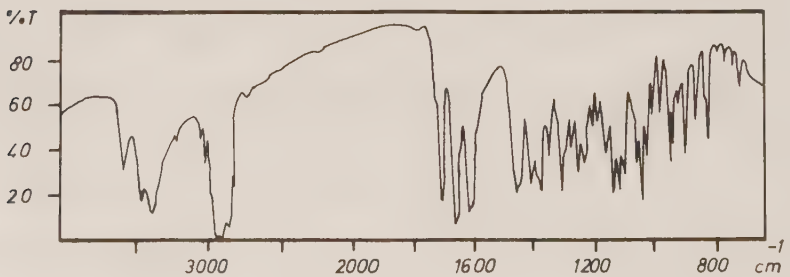


Abb. 32: Kristallisat 4.2.8.5, Handelsprodukt

Aufgrund der gefahrenen Spektren ließen sich die einzelnen Formen gut wegen der Verschiebung der OH-Banden unterscheiden. Ähnliche Versuche anderer Autoren erbrachten vergleichbare Ergebnisse (104). Ein Vergleich der OH-Banden im Bereich zwischen etwa 3100 und 3600 cm^{-1} ergab folgendes Resultat:

Kristallisat-Nr.	Form	OH-Banden (cm^{-1})		
4.2.8.1	Hydrat	3570	3510	3410
4.2.8.2	Solvat	-	3430	3349
4.2.8.3	Mod. I	3500	3455	3360
4.2.8.4	Mod. II	3580	3470	3395

Tab. 9: OH-Banden im Bereich zwischen 3100 und 3600 cm^{-1}

In Abbildung 33 sind Ausschnitte aus den betreffenden Spektren einander gegenübergestellt.

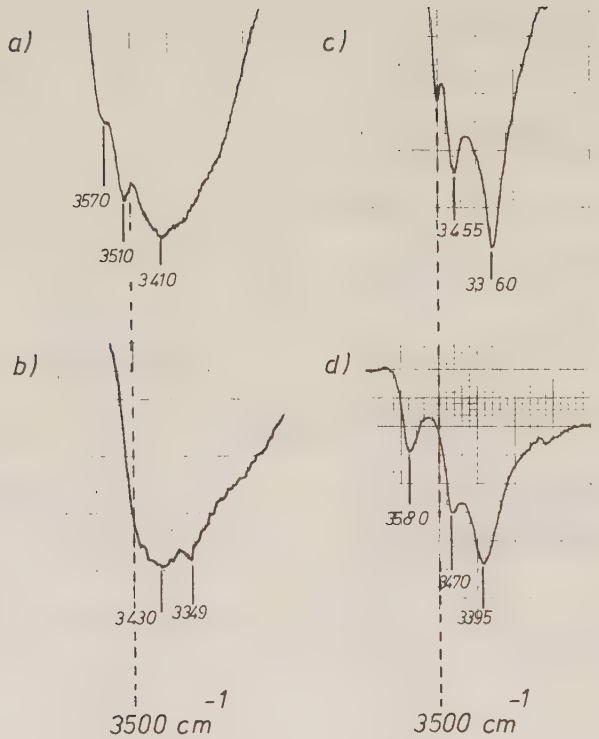


Abb. 33: Vergleichende Darstellung der OH-Banden der einzelnen Kristallisate:

a) 4.2.8.1-Hydrat
b) 4.2.8.2-Solvat
c) 4.2.8.3-Mod. I
d) 4.2.8.4-Mod. II

Eine Analyse der CO und CC-Banden im Fingerprintbereich ergab folgende Daten:

Kristallisat-Nr.	Form	CO und CC-Banden (cm^{-1})			
4.2.8.1	Hydrat	1711	1658	1615	1599
4.2.8.2	Solvat	1718	1660	1618	1600
4.2.8.3	Mod. I	1715	1655	1616	1600
4.2.8.4	Mod. II	1710	1660	1618	1605

Tab. 10: Gegenüberstellung der CC und CO-Banden der untersuchten Produkte

Die Daten aus Tabelle 10 sind einander in Form von Spektren in Abbildung 34 gegenübergestellt:

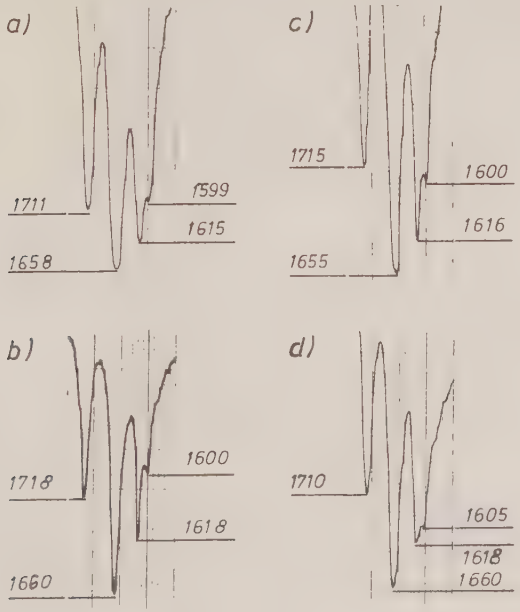


Abb. 34: Vergleichende Darstellung der CC und CO-Banden der der einzelnen Kristallisate
a) 4.2.8.1-Hydrat c) 4.2.8.3-Mod. I
b) 4.2.8.2-Solvat d) 4.2.8.4-Mod. II

Ferner konnten Form I und Form II noch an zwei Merkmalen unterschieden werden:

Kristallisat-Nr.	Form	Untersuchungsmerkmale	
4.2.8.3	Mod. I	scharfe Bande bei 888 cm^{-1}	Seitenpeak bei 900 cm^{-1}
4.2.8.4	Mod. II	scharfe Bande bei 902 cm^{-1}	

Tab. 11: IR-Unterscheidungsmerkmale von Mod. I und Mod. II

Die Spektren des Chloroformsolvates zeigten noch eine für dieses Solvat charakteristische scharfe Bande bei 748 cm^{-1} (vgl. 4.3.1).
Aufgrund der ermittelten Daten konnte über das Handelsprodukt 4.2.8.5 folgendes ausgesagt werden:

OH- Banden (cm^{-1})	CO und CC-Banden (cm^{-1})			
3580	1710	1660	1618	1605
3470				
3395				

Tab. 12: OH, CO, CC-Banden des Kristallisates 4.2.8.5

Nach Lage der OH, CC und CO-Banden handelte es sich bei diesem Produkt um Modifikation II. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu dem der Differentialthermoanalyse (s.S. 75), wonach es sich bei Substanz 4.2.8.5 um ein Gemisch von Modifikation I mit Modifikation II handelte. Möglicherweise war der Gehalt an stabiler Modifikation im Gemisch zu gering, um charakteristische Banden auszubilden.

4.3.3.2 Kontinuierlich thermisch belastetes Prednisolon-hydrat

Es sollte nun der Versuch unternommen werden, durch IR-Spektroskopie die in Kapitel 4.2.9.3 angeführten Punkte zu klären. Die dort beschriebenen Substanzproben a-i des Kristallisates 4.2.8.1 unterzog ich einer eingehenden spektroskopischen Prüfung und versuchte, mit Hilfe der in Kapitel 4.3.3.1 erhaltenen Information, eine Erklärung für die einzelnen Erscheinungen zu finden. Das Ausgangsprodukt 4.2.8.1, hergestellt durch Fällung mit Wasser aus einer ethanolischen Lösung, wies alle IR-Daten auf, wie sie im vorhergehenden Kapitel (s.Tab. 9 und 10) beschrieben wurden.

IR-Untersuchungen der einzelnen Proben:

a -(bei 100°C): Beim Maximum der Dehydratation konnte nach den IR-Spektren keine Veränderung des Ausgangsproduktes festgestellt werden. Offensichtlich war noch immer genügend Kristallwasser vorhanden, so daß es zu keiner qualitativen Veränderung der IR-Spektren kam.

b -(bei 110°C): Nach abgeschlossener Dehydratation war, wie zu erwarten war, die vorher breit gewesene Hydratbande deutlich zusammenschrumpft. Drei Peakspitzen traten hervor, nämlich bei 3500, 3460 und 3360 cm^{-1}. Die Abbildung 35 zeigt diese Verschiebung der OH-Banden nach Austritt des Wassers.

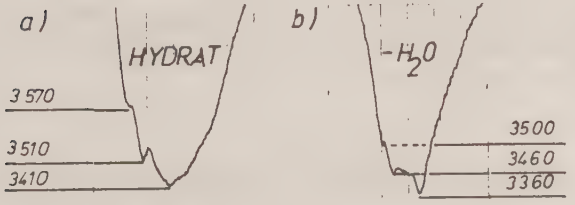


Abb. 35: OH-Banden vor (a) und nach (b) der Dehydratation

Allerdings erhielt man auch nach längerem thermischen Belasten nicht das klare OH-Bandenskelett von Modifikation I (Abb. 30) und Modifikation II (Abb. 31). Auch im Fingerprintbereich konnten Veränderungen festgestellt werden. Besonders auffallend war eine stärkere Aufspaltung der Banden bei 950 und 1100 cm^{-1} (vgl. Abb. 36).

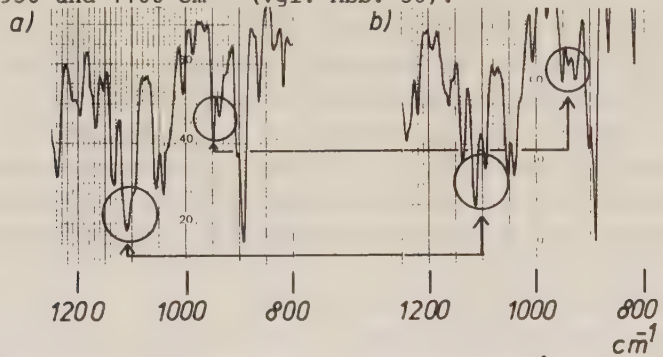


Abb. 36: Veränderungen bei 950 und 1100 cm^{-1} vor (a) und nach (b) der Dehydratation

c -(bei 130°C): Beim Maximum der ersten exothermen Reaktion war ein klares OH-Gerüst mit den Werten von Versuch b (s. Abb. 34) entstanden. Man erkennt eine gute Trennung der Peaks von 3460 und 3360 cm^{-1} (s. Abb. 37). Im Fingerprintbereich gab es keine signifikanten Veränderungen.

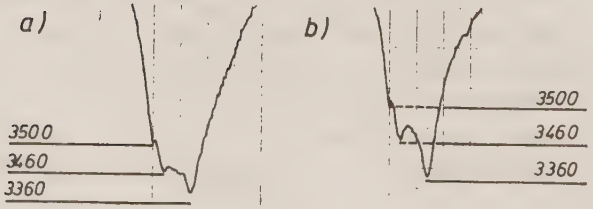


Abb. 37: Trennung der Peaks zwischen 3460 und 3360 cm^{-1}, wobei
a) =OH-Gerüst bei 110°C (Versuch b)
b) =OH-Gerüst bei 130°C (Versuch c)

d -(bei 142°C)
e -(bei 154°C): Nach der ersten Exoreaktion konnte gesagt werden, daß immer mehr die Banden von Modifikation I hervortraten. Nach abgeschlossener Dehydratation war unter Energieabgabe die stabile Form I entstanden.

f -(bei 200°C): Während der zweiten exothermen Reaktion zeigte die schwach braun gefärbte Substanz keine Veränderung in der Lage der OH-Banden. Auch im Fingerprintbereich konnte keine Verschiebung der Peaks registriert werden. Die einzigen feststellbaren Unterschiede im Peaksystem lagen um 1400 cm^{-1}. Die Abbildung 38 zeigt die Verhältnisse:

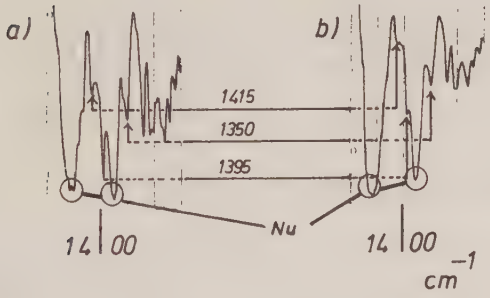


Abb. 38: Veränderungen der Peaks um 1400 cm^{-1}, wobei
a) = Peaksystem bei 154°C (Versuch e)
b) = Peaksystem bei 200°C (Versuch f)

In Abbildung 38 rühren die Banden bei 1450 und 1375 cm^{-1} vom Dispersionsmittel (Nu = Nujol) her. Deutliche Veränderungen zeigten die Banden bei 1415, 1395 und 1350 cm^{-1}. Mit steigender Erhitzung kam es in diesem Bereich zu Verschmelzungen der einzelnen Banden.

g -(bei 205°C): Während der zweiten Exoreaktion kam es in diesem Temperaturbereich zu keinen Veränderungen des Spektrums gegenüber Versuch f.

h -(bei 208°C): Die völlig braun gewordene Substanz zeigte alle charakteristischen Hauptdaten der Modifikation I. Auffallend jedoch war der relativ schwach ausgebildete Fingerprintbereich, besonders wieder um 1400 cm^{-1} (s. Abb. 39).

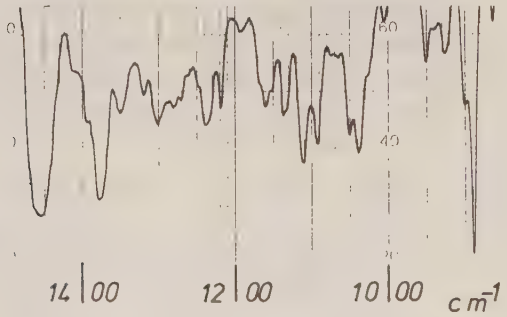


Abb. 39: Bereich um 1400 cm^{-1} bei 208°C.

i -(bei 210°C): Die glasig-braun gewordene Substanz zeigte ein typisches Prednisolonübersichtsspektrum. Verschmelzungen und Verbreiterungen der Peaks über den gesamten Bereich ließen den Schluß zu, daß es während des Durchlaufens des zweiten exothermen Bereiches zu Veränderungen im Molekül kam. Es wurde wahrscheinlich bereits die Zersetzung der Substanz eingeleitet.

Meine infrarotspektroskopischen Untersuchungen ergaben, daß das Prednisolonhydrat nach dem Austritt der Kristallflüssigkeit eine quatitative Umstrukturierung in die stabile Modifikation I erfährt.
Auf differentialthermoanalytischem Wege war festgestellt worden, daß dieser Vorgang exotherm verlaufen war, und daß die beiden Vorgänge, Abgabe des Hydratwassers und Umstrukturierung,

getrennt nacheinander abgelaufen waren. Aufgrund der IR-Untersuchungen allein war diese Aussage nicht möglich. Erst die Kombination von Thermoanalyse und Spektroskopie führte zur Klärung dieser Vorgänge.
Ich stellte weiter fest, daß alle Substanzproben bereits etwa 20 K vor dem Schmelzpunkt ihre Farbe veränderten. Dieser Farbänderung konnte ein exothermer Vorgang zugeordnet werden.
In den IR-Spektren konnte während dieser Exoreaktion eine Verschmelzung der Banden im Fingerprintbereich beobachtet werden.

Die Verfärbung der Substanz vor dem Schmelzpunkt deutete auf eine chemische Veränderung des Prednisolonmoleküls hin. Diese chemische Veränderung konnte z.B. eine Oxidationsreaktion sein, die zu einer minimalen, durch die Thermowaage nicht erfaßbaren, Gewichtszunahme führte. Auch eine Änderung des IR-Spektrums ist bei Umsetzungen von 1 bis 2% nicht zu erwarten.

"Zur Prüfung auf alle oben genannten Eigenschaften bedarf man eines besonderen, von LEHMANN construirten Mikroskops, des sog. Krystallisationsmikroskops, das starke Erhitzung und schnelle Abkühlung der Präparate vorzunehmen gestattet."

R. Brauns 1896 (22)

4.4 Thermomikroskopische Untersuchungen

4.4.1 Apparaturen zur Thermomikroskopie

In der Literatur (25) wird eine Fülle von Apparaturen zur Bestimmung des Schmelzpunktes bzw. des Schmelzintervalles beschrieben.
Von allen gängigen Heiztischen zur mikroskopischen Untersuchung von Schmelz- und Kristallisationsvorgängen scheint der Heiztisch nach Kofler, hergestellt von den optischen Werken C. Reichert (Wien), der am meisten verbreitete zu sein (59).
Ein Nachteil der Apparatur ist, daß die Aufheizgeschwindigkeit durch einen Transformator geregelt wird. Bei Schwankungen der Netzspannung erhält man so einen nicht konstanten Temperaturanstieg und damit verbunden unterschiedliche Schmelztemperaturen. Auch Schwankungen der Raumtemperatur beeinflussen die Konstanz der Aufheizgeschwindigkeit, so daß in gewissen Abständen die tatsächliche Aufheizrate mit den Angaben am Transformator verglichen werden muß.
Genauer arbeiten Steuerungen, die elektronisch einen gegebenen Temperatursollwert mit dem tatsächlichen herrschenden Istwert vergleichen und bei Ungleichheit über Brückenschaltungen einen Temperaturausgleich schaffen.
Beim Steuergerät FP 5 der Fa. Mettler (151) beispielsweise, wird die Temperatur im Ofen eines Heiztisches mit einem Platin-Widerstandsthermometer gemessen und mit einem Zählwerk digital angezeigt. Die Temperaturregelung erfolgt so, daß nach dem Vergleich von Temperatursollwert und -istwert, deren Differenz verstärkt wird und diese über eine Leistungsstufe der Heizwicklung zugeführt wird, die nun ihrerseits den Istwert mit dem Soll-

wert in Übereinstimmung bringt. Während des Meßvorganges können bis zu drei Meßwerte manuell eingegeben und gespeichert werden. Sind die Speicherplätze besetzt, dann wird das Temperaturprogramm (0,2 K/min; 1 K/min; 3 K/min; 10 K/min) gestoppt und die Temperatur des Heiztisches wird auf dem zuletzt angezeigten Wert gehalten. Bei der Kombination dieses Gerätes mit dem Mikroskopheiztisch FP 52 des gleichen Herstellers, kann sich der Untersucher voll auf die Beobachtung der Schmelz- und Kristallisationsvorgänge selbst konzentrieren, da die FP 5-Steuereinheit alle Meß- und Regelfunktionen übernimmt. Von einem programmierten Aufheiz- oder Abkühlprogramm kann jederzeit auf isotherme Arbeitsweise umgeschaltet werden. Ohne die Betrachtung durch das Mikroskop unterbrechen zu müssen, lassen sich während der Untersuchung wieder bis zu drei Temperaturwerte digital anzeigen und festhalten.

Für meine Untersuchungen benötigte ich ein Steuer- und Heizsystem, welches über exakt die gleichen elektronischen und elektrischen Eigenschaften verfügte wie die eingesetzte DT-Anlage, um die mittels DTA gemessenen Werte direkt mit denen der Thermomikroskopie vergleichen zu können. Aus diesem Grund und nicht zuletzt auch deswegen, weil die Anschaffung eines "Mettlersystems" zu kostspielig erschien, setzte ich die bereits vorhandene Steuerung der DT-Anlage auch für die Thermomikroskopie ein.

Dazu entfernte ich den Kreuztisch des verwendeten binokularen Mikroskops der Fa. Leitz und montierte an seiner Stelle einen runden Heiztisch mit Objektträgerhalterung des gleichen Herstellers. Dieser Heiztisch ist eigentlich Teil einer anderen Schmelzpunktsapparatur. Die Leistung der sich in ihm befindenden Heizspirale wird bei normalem Gebrauch, ähnlich wie bei der "Koflerapparatur", mit einem Transformator geregelt. Als Temperaturfühler führte ich seitlich in den Schmelzblock ein Ni-Ni-/Cr-Thermoelement ein, welches über die gleichen Abmessungen und somit auch über die gleichen thermoelektrischen Eigenschaften verfügte, wie ein in das Temperaturregelgerät der DTA-Anlage eingebautes Element.

Als Energiequelle für den Heiztisch verwendete ich das Thyri-

stor-Stellglied der Thermowaage. Dieses Stellglied setzt die schwachen Ausgangsimpulse des Temperaturreglers mittels zweier antiparallel betriebener Thyristoren in die vom Heizblock benötigte Leistung um.
Die Steuerung der Energiequelle erfolgte durch das Temperaturregelgerät L 70/172 der Fa. Linseis. Der Regler arbeitet nach dem Kompensationsprinzip, bei dem die zu regelnde Größe (Temperatur des Heiztisches) ständig gemessen und dem Sollwert (gewünschte Temperatur) angeglichen wird. Diese Angleichung erfolgt in einem geschlossenen Regelkreis, der hier kurz beschrieben werden soll.
Der Sollwert wird an einer elektronischen Schaltung, die sich im sog. Sollwerteinschub des Geräts befindet, abgegriffen und mit der Temperatur des Heiztisches verglichen, d.h. es wird die Differenz zwischen Sollwertspannung und der EMK des Thermoelements gebildet. Die Differenz wird durch einen Verstärker verstärkt, der nun seinerseits eine Transistorschaltung ansteuert, die über einen Impulsgenerator den Zündpunkt der Thyristoren auf der Zeitachse verschiebt und so eine stetig wirkende Regelung erreicht. Bei Temperaturanstiegen oder -abstiegen wird eine Veränderung des Sollwertes durch ein Potentiometer bewirkt. Dieses kann von Hand oder mit einem Synchronmotor mit umschaltbarem Planetengetriebe gesteuert werden. Auf einem Schalter können verschiedene Regelprogramme (Aufheizen und Abschalten beim Maximalwert, Aufheizen-Konstanthalten des Maximalwertes, Aufheizen-Abkühlen-Abschalten beim Minimalwert, zyklisches Auf- und Abkühlen) eingestellt werden, deren störungsfreier Ablauf durch eine Relaisschaltung gewährleistet wird. Ist das Meßthermoelement nicht in den Heiztisch eingesteckt, dann steuert der Regler das Thyristorstellglied auf Null (Thermobruchsicherung).
Die im Heiztisch bzw. auf dem Objektträger herrschende Temperatur konnte durch ein seitlich in den Block fast bis in das Betrachtungsfeld eingeführtes Thermometer kontrolliert werden. Da nun einerseits das Ablesen des Thermometers während der Untersuchung zu lange dauerte und ich andererseits den gesamten Heizverlauf verfolgen wollte, schaltete ich das Meßthermoelement

im Heiztisch noch gegen ein drittes, auf konstante Temperatur gehaltenes Referenzthermoelement, welches sich im Adapter für die lineare Temperaturregelung des DTA-Schreibers befand. Mit diesem Schreiber konnte so das gesamte Thermoprogramm einer Untersuchung aufgezeichnet werden. Um einzelne Phasen meiner Untersuchungen festhalten zu können, baute ich das Thermomikroskop in ein Polaroid-MP 4-Land-Kamerasystem ein.

4.4.2 Untersuchungen

4.4.2.1 Thermisch nicht belastete Kristallisate

Zur Einarbeitung in die Aufnahmetechnik wurden zunächst Aufnahmen der beiden Prednisolonmodifikationen gemacht. Beide Formen lassen sich optisch gut unterscheiden.

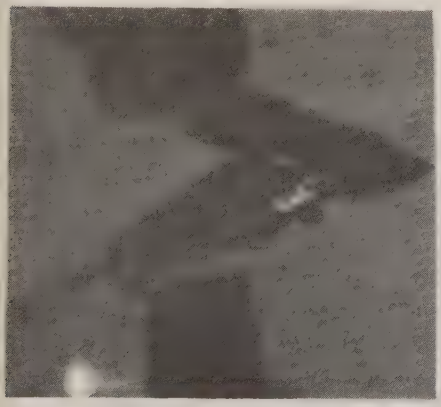


Abb. 40

Abb. 41

In den Abbildungen 40 und 41 ist die Modifikation I dargestellt. Es handelte sich um das Kristallisat 4.2.8.3, welches durch Kristallisieren aus Aceton gewonnen worden war. Man erkennt relativ kurze und starke, stäbchenförmige Kristalle, die nicht aggregiert vorlagen.

Abb. 42

Abb. 43

Im Gegensatz dazu zeigen die Abbildungen 42 und 43 die bei der Kristallisation aggregiert anfallenden Prismen der Modifikation II (Kristallisat-Nr. 4.2.8.4).

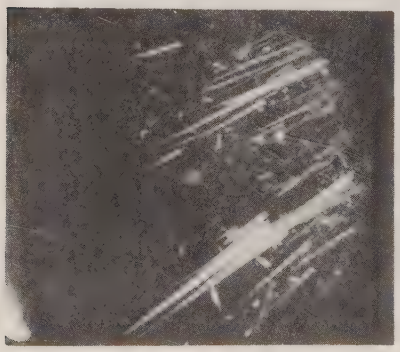


Abb. 44

Abb. 45

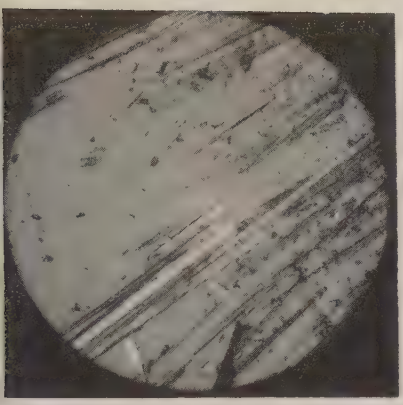


Abb. 46

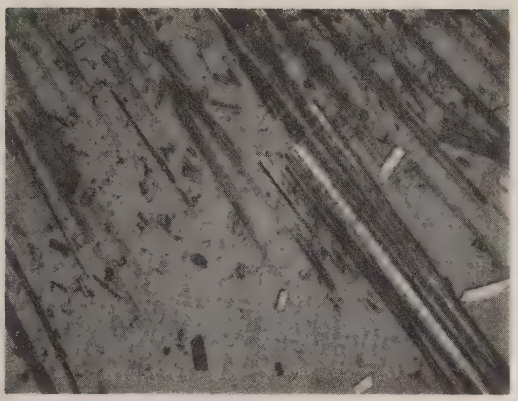


Abb. 47

Die Abbildungen 44 bis 47 sind Übersichtsaufnahmen des Prednisolonhydrats (Kristallisat-Nr. 4.2.8.1). Deutlich zu erkennen sind nadelförmige Kristalle, die stets an einer Seite abgebrochen erscheinen.

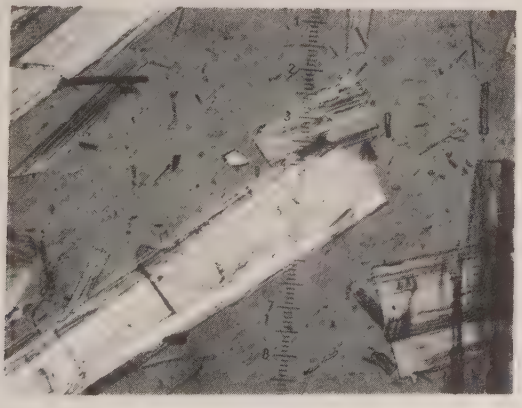


Abb. 48

Die stärkere Vergrößerung solcher Hydratkristalle (Abb. 48) zeigt gut deren "abgebrochene" Enden und ihre längsparallele Struktur.

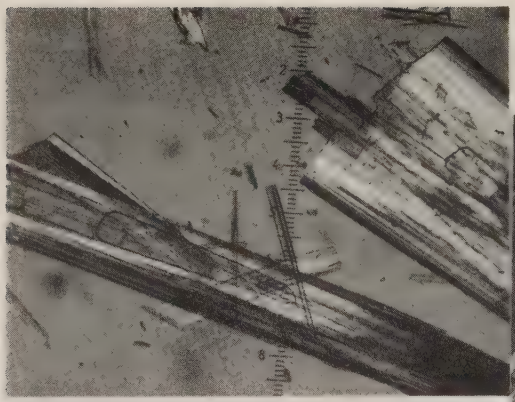


Abb. 49 Abb. 50

Bei näherer Betrachtung lassen sich deutlich Flüssigkeitseinschlüsse erkennen (Abb. 49 und 50). Aus ihnen geht hervor, daß die Kristallflüssigkeit nicht in stöchiometrischen Mengen vorliegt, denn sonst müßte sie gleichmäßig verteilt und im Mikroskop nicht erkennbar sein. Damit werden die in 4.2.8.1 durchgeführten Berechnungen des Hydrat- oder Solvatgehaltes hinfällig. Die Aufnahmen beweisen vielmehr, daß es sich nicht um echtes Hydratwasser handelt, sondern um während des Kristallwachstums mechanisch eingeschlossene Flüssigkeit. Da die eingeschlossene Flüssigkeit im Gleichgewicht mit dem sie umgebenden Kristall steht, muß es sich um eine gesättigte Lösung des Corticosteroids handeln, aus der nach dem Austritt aus dem Kristall und teilweisem Verdampfen der Feststoff kristallisiert. Die auskristallisierten Partikeln könnten nun als Kristallisationszentren für die folgende Umstrukturierung wirken. Daß die Flüssigkeit nicht oberflächlich adsorbiert ist, läßt sich daraus ersehen, daß sie sich nicht durch Druck auf das Deckglas breitdrücken läßt. Auch nach längerem Erhitzen auf 60°C sind diese Einschlüsse im mikroskopischen Trockenpräparat noch zu erkennen.

4.4.2.2 Thermisch belastetes Prednisolonhydrat

Die Versuche wurden wie die meisten DT-Diagramme mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 2 K/min gefahren. Um einzelne Vorgänge besser beobachten zu können (z.B. Austritt von Kristallflüssigkeit, Umstrukturierungsvorgänge), wurde z.T. isotherm gearbeitet. Die Kristalle wurden in Siliconöl eingebettet.

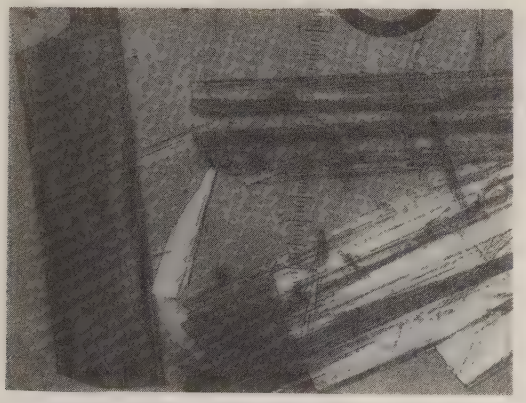


Abb. 51

Die Abbildung 51, aufgenommen bei 90°C, zeigt Prednisolonkristalle nach dem Austritt von Kristallflüssigkeit. Am oberen Rand des Bildes ist der ausgetretende Flüssigkeitstropfen zu erkennen. Wichtig ist hier zunächst, daß während der Dehydratation der Kristall seine längsparallele Struktur nicht verändert.

Abb. 52

In Abbildung 52 ist noch einmal eine Phase der Dehydratation dargestellt. Bei 96°C ist ein Teil des Kristallwassers bereits ausgetreten (Tropfen), während sich im Kristallgitter noch restliche Flüssigkeit befindet.

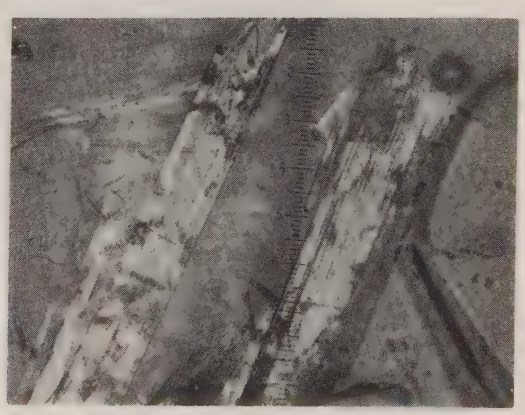


Abb. 53

Abbildung 53 zeigt in einer Doppelbelichtung folgende Vorgänge:

Die erste Auslösung hielt die Kristalle der Abbildung 52 bei 100°C fest. Das gesamte Hydratwasser hatte den rechten Kristall verlassen. Die Kristalle selbst zeigen noch keine im polarisierten Licht sichtbare Veränderungen ihrer Struktur.

Die zweite Belichtung wurde bei 115°C vorgenommen. Die nun einsetzende exotherme Umstrukturierung wird durch die Ausbildung von Kristallisationszentren eingeleitet Diese sind als grüne und gelbe Punkte auf dem Bild zu erkennen.

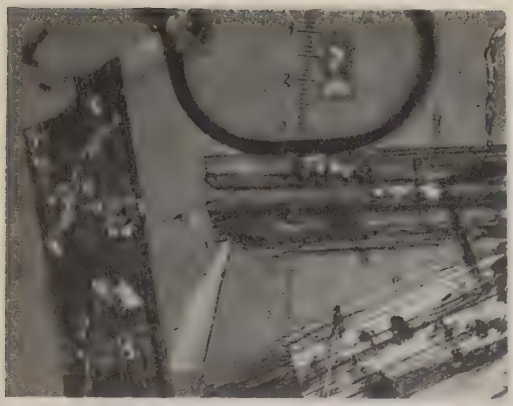


Abb. 54

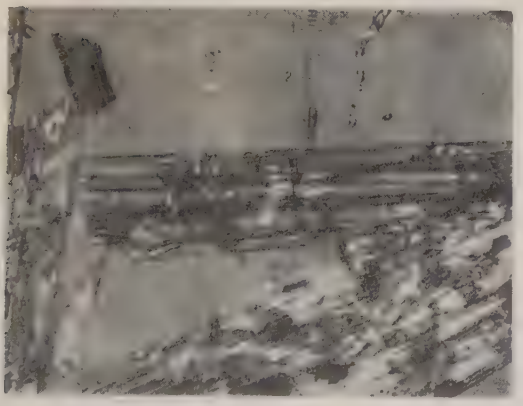


Abb. 55

Abb. 56

Die Abbildungen 54-56 zeigen einzelne Phasen der ersten exothermen Reaktion . Angefangen bei 116°C über 120°C, bis zu 125°C wird das gesamte Kristallsystem nach und nach umgebaut, was sich in einer Änderung der Polarisationsfarben dokumentiert.

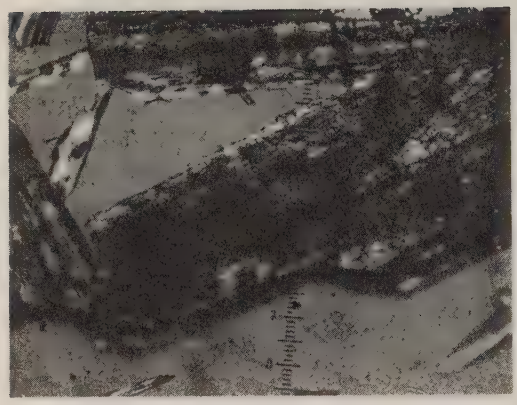


Abb. 57
Die Abbildung 57 zeigt den bei 135°C fast völlig umstrukturierten Kristall.

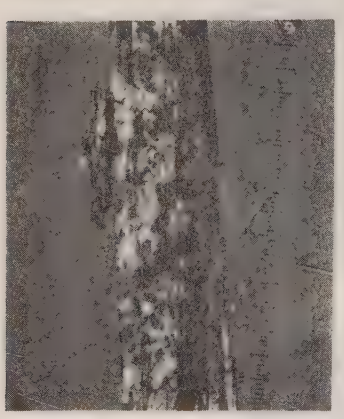


Abb. 58

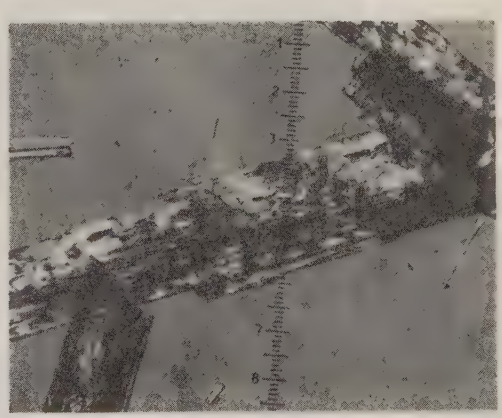


Abb. 59

Bei 150°C ist der erste exotherme Vorgang abgeschlossen (Abb. 58). Die Abbildung 59 zeigt, daß bei 180°C der Kristall gegenüber Abbildung 58 noch völlig unverändert ist.

Zunächst schien es, als wäre während der zweiten exothermen Reaktion optisch keine Veränderung festzustellen. Bei genauer Betrachtung erkennt man in Abbildung 60 bei 200°C die grüne Schraffierung eines Polarisationsfeldes. Bisher waren die Kristalle stets längs strukturiert. Nunmehr deutet sich, ausgehend von diesem Zentrum, eine Umstrukturierung an.

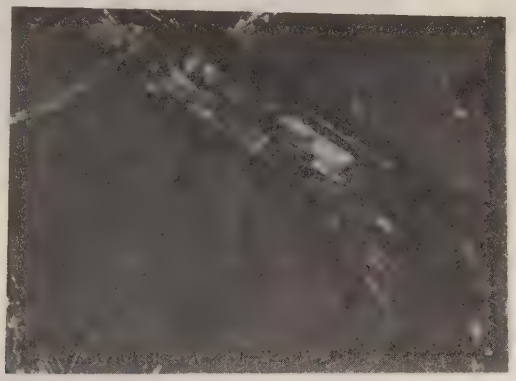
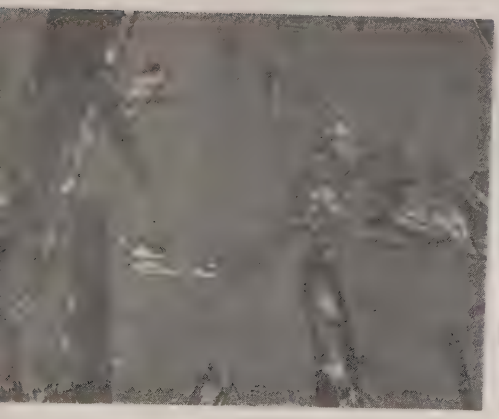


Abb. 60



bb. 61

Abb. 62

ie Abbildungen 61 und 62, aufgenommen bei 205°C und 208°C, eigen, daß beim Durchlaufen des zweiten exothermen Bereiches ach und nach der Kristall umgebaut wird. Kurz vor dem Schmelzen eisen die Kristalle eine einheitliche Schraffierung auf.

Abb. 63

Abbildung 63: Bereits bei einer Temperatur von 219°C löst sich das Kristallgitter auf. Die Substanz schmilzt.

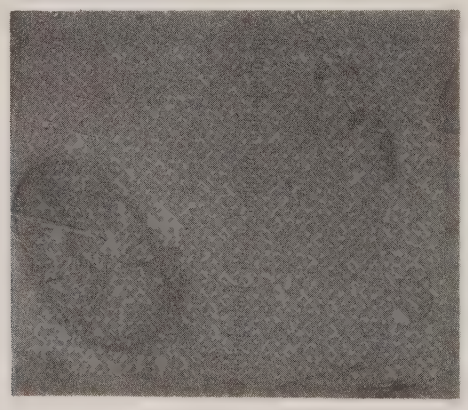


Abb. 64

In Abbildung 64 ist die erkaltete Schmelze dargestellt. Bereits bei 228°C hat sich die Substanz völlig zersetzt, so daß keine Kristalle mehr aus der Schmelze auskristallisieren.

Meine Untersuchungen erbrachten, daß die lösungsmittelhaltigen Kristalle in den lösungsmittelfreien Zustand unter Wahrung ihrer äußeren Form übergingen. Es kann deshalb von einem Pseudomorphosemechanismus (s.3.3.1) gesprochen werden.
Erst nach dem Austritt der Kristallflüssigkeit fand ein Umbau der Kristalle statt, der sich in der Ausbildung andersfarbiger Kristallisationsfelder dokumentierte.
Ferner zeigte sich, daß das Prednisolon-"Hydrat", ähnlich wie viele andere Steroidhormone, bei einer Aufheizgeschwindigkeit von 2 K/min vor dem Schmelzen eine weitere Umstrukturierung erfährt. Dieser Vorgang ist exothermer Natur, er ist meßbar, reproduzierbar, ja sogar sichtbar.
Bereits in der Schmelze begann sich die Substanz zu zersetzen.

4.4.3 Versuch der Interpretation

4.4.3.1 Aussagen von Wunderlich

Hingewiesen sei noch einmal auf die Arbeiten von Bartos(8) und Nürnberg (160), in denen das Phänomen der exothermen Vorreaktion schon einmal angedeutet wurde (s.4.2.9).
Außer diesen Publikationen fanden sich keine weiteren Arbeiten, die sich aus pharmazeutischer Sicht mit dieser Erscheinung beschäftigten.
Interessanterweise findet man in der Literatur der Makromoleküle Thermodiagramme, die eine Exothermie vor dem Schmelzen aufweisen. Eine Arbeit von Wunderlich beispielsweise (206) enthält DT-Kurven von Polyoxymethylen, die bei unterschiedlichen Aufheizraten aufgenommen wurden (s. Abb. 65).

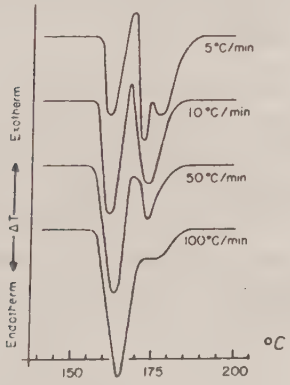


Abb. 65: DT-Kurven von Polyoxymethylen nach (206)

Allerdings unterscheiden sich diese Diagramme in einem ganz wesentlichen Punkt von meinen: Zunächst zeigt die Substanz einen endothermen Schmelzpeak, auf den dann ein exothermer Peak folgt, um schließlich in weitere aufeinanderfolgende Schmelzpeaks überzugehen. Wichtig ist jedoch, daß auch diese exotherme "Zwischenreaktion" bei höheren Aufheizraten völlig verschwindet, sodaß nur noch ein breiter, evtl. mit einer Schulter versehener, Schmelzpeak übrigbleibt. Wunderlich bezeichnet diese aufeinanderfolgenden endothermen und exothermen Peaks als "multiple peaks". Er schreibt, daß die Ausbildung solcher Peaksysteme auf die Reorganisation und Rekristallisation bei niedrigen Aufheizraten zurückzuführen sei. Wunderlich gibt mehrere Möglichkeiten an, wie man sich eine Reorganisation oder Rekristallisation vorstellen kann:

1) In der Probe können zwei oder mehrere verschieden gut ausgebildete Kristalle vorliegen ("...there may be crystals of two or more degrees of perfection in the sample..."), die sich in der Hitze unterschiedlich und unabhängig voneinander verhalten. In diesem Falle kann eine Rekristallisierung der Schmelze oder teilweises Schmelzen der Kristalle, auf welches die Rekristallisation und erneutes Schmelzen folgt, zu den multiplen Peaks führen.
2) Enthält eine Probe metastabile Kristalle, dann können sich diese nach ihrem teilweisen oder vollständigen Schmelzen wieder exotherm "reorganisieren", um dann endgültig zu schmelzen (final melting). Steigert man die Aufheizrate, dann nimmt die Reorganisations- oder Rekristallisationszeit ab und man erhält nur einen Schmelzpeak.
3) Ein Teil der Probensubstanz liegt nur amorph oder schwach kristallin vor, während die restlichen Kristalle gut ausgebildet sind. Bei langsamem Erhitzen wird der amorphe oder schwach kristalline Anteil kalt kristallisieren (cold crystallization) oder sich reorganisieren und schließlich bei einer höheren Temperatur schmelzen, als die stark kristalline Substanz. Die Menge der beim

Aufheizen entstehenden Kristalle nimmt mit steigender Aufheizrate ab, bis schließlich bei sehr schnellem Erhitzen nur noch das Schmelzen des bereits ursprünglich kristallin vorliegenden Anteils übrigbleibt.

4) Schließlich kann es vor dem Schmelzpunkt einen richtigen Phasenwechsel (true phase transition) geben, d.h. die Umwandlung eines Kristallgitters in ein anderes, wie dies am Beispiel des Polytetrafluoroethylens und des Polybutens-1 gezeigt werden konnte.

4.4.3.2 Aussagen von Elias, Leutwein und Sommer-Kulaszewski

Anders als die von Wunderlich veröffentlichten Thermodiagramme sieht eine DT-Kurve aus, die Elias in seinem Buch "Makromoleküle" (50) wiedergibt. Die darin abgebildete Kurve ist in Abbildung 66 dargestellt. Sie weist alle Charakteristika auf, die ich auch bei der Thermoanalyse von Steroidhormonen beobachtete, und zusätzlich noch einen Glaspunkt.

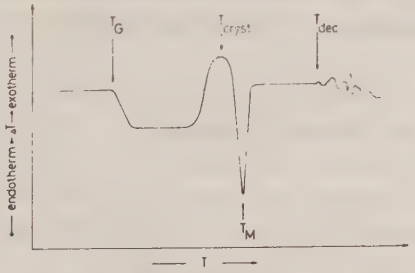


Abb. 66: Schematische Darstellung eines Thermogramms eines partiell kristallinen Polymeres mit der Glastemperatur T_G, der Rekristallisationstemperatur T_{cryst}, der Schmelztemperatur T_M und der Zersetzungstemperatur T_{dec}. Aus (50).

Die zum Maximum der exothermen Auslenkung gehörende Temperatur bezeichnet Elias als T_{cryst}, die Rekristallisationstemperatur. Leider bringt er keine Erklärung des Rekristallisationsvorganges.

Klar definiert dagegen ist der Begriff "Rekristallisation" in der Mineralogie. Nach Leutwein und Sommer-Kulaszewski (125) ist

die Rekristallisation neben der Kristallerholung eine Möglichkeit, Spannungszustände in deformierten Kristallsystemen aufzuheben.
Wird ein kristalliner Stoff plastisch verformt, so treten im verformten Material Spannungen auf, weil Atome ihre normalen Gitterplätze verlassen müssen und auf Zwischengitterplätze rücken. Das System versucht den Spannungszustand dadurch aufzuheben, daß die Atome nach und nach wieder ihre ursprünglichen Gitterpunkte einnehmen. Es kommt so zu einer Rückverfestigung des kristallinen Materials. Diesen Vorgang, der auf dem Platzwechsel von Atomen beruht, bezeichnet man als Kristallerholung.
Im Gegensatz dazu kommt bei der Rekristallisation dadurch ein spannungsfreies Gefüge zustande, daß neue spannungsfreie Kristalle entstehen. Das Wachstum solcher Kristalle geht von Keimen aus, die sich ihrerseits durch einen Atomplatzwechsel infolge thermischer Bewegung während einer Erhitzung bilden. Dieses Keimwachstum schreitet so weit fort, bis das ganze ursprüngliche Gefüge umgebaut und ein spannungsfreies Kristallsystem entstanden ist.

4.4.3.3 Folgerungen für eigene Versuche

Die Vorstellungen der vorher genannten Autoren über den Ablauf exothermer Rekristallisationen lassen sich mit Sicherheit nicht direkt auf meine Versuche übertragen.
Die Erklärungsversuche von Wunderlich galten für Polyoxymethylen, also für eine hochmolekulare Substanz, deren Molekulargewicht zudem wie bei allen Polymeren nicht einheitlich ist. Bei einem Polymerengemisch, dessen Bestandteile ein mehr oder weniger stark unterschiedliches Molekulargewicht aufweisen, kann man sich leichter die Ausbildung verschieden gut strukturierter Kristalle vorstellen, als bei einer niedrigmolekularen Substanz mit einheitlichem Molekulargewicht.
Auch die DT-Kurve von Elias ist nicht direkt mit meinen Diagrammen vergleichbar, obwohl sie qualitativ mit diesen übereinstimmt, da sie das thermische Verhalten eines partiell

kristallinen Polymers wiedergibt. Die teilweise Kristallinität eines Polymers bedingt auch dessen unterschiedliches Verhalten beim Erhitzen.
Die Ausführungen von Leutwein und Sommer-Kulaszewski gelten zwar für Mineralien, also für niedrigmolekulare Substanzen, sind aber nur im Zusammenhang mit der mechanischen Verformung derartiger Materialien zu verstehen und somit für die Arbeiten Jungingers (81, 82, 83), die Modifikationsumwandlungen durch tribomechanische Prozesse beschrieben (vgl. 3.4), von Bedeutung.
Steroidhormone können bei der Kristallisation aus Lösungsmitteln, je nach Kristallisationsbedingungen, in einem mehr oder weniger geordneten Zustand anfallen. Bei der Zufuhr von Wärme kommt es zu einer erhöhten thermischen Bewegung innerhalb dieser Anordnung. Durch die Zufuhr von Energie strebt das System nach und nach einen anderen Ordnungsgrad an. Diese Neuordnung wird zwar durch die zugeführte Wärme induziert, läuft aber selbst exotherm ab. Geht ein geordnetes System im Normalfall bei Energiezufuhr direkt in einen ungeordneten Zustand über, so z.B. ein Festkörper in die Schmelze, so ist der hier beschriebene Vorgang insofern ungewöhnlich, als hier vor dem Übergang vom geordneten in den ungeordneten Zustand ein Zustand höherer Zwischenordnung durchlaufen wird. Es ist verständlich, daß der Übergang in den anderen Ordnungsgrad geschwindigkeitsabhängig ist, da die einzelnen Bausteine eine bestimmte Zeit benötigen, um sich neu zu formieren.
Bei hohen Aufheizraten (>20 K/min) wird die Neuordnung überfahren und die ursprünglich vorliegenden Kristalle gehen in den flüssigen Aggregatzustand über.

"...Ist der betreffende Körper z.B
ein Salz, das mit verschiedenen
Krystallwasser krystallisiren kann
so muß den Angaben über dessen Lös
lichkeit hinzugefügt werden, auf
welches Salz sie sich beziehen, da
mit dem Wassergehalt die Löslich-
keit sich ändert ...
Ebenso besitzen die verschiedenen
Modifikationen dimorpher Körper im
allgemeinen verschiedene Löslich-
keit...".

R. Brauns 1896 (22)

4.5 Bestimmung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit

4.5.1 Theoretische Überlegungen zur Löslichkeit

Der Begriff der Löslichkeit läßt sich von zwei Seiten betrachten (138). Rein quantitativ versteht man darunter die Konzentration eines Stoffes in einer gesättigten Lösung bei einer bestimmten Temperatur. Eine gesättigte Lösung liegt dann vor, wenn der in einem flüssigen Medium gelöste Stoff mit seiner festen Phase im Gleichgewicht steht. Da die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen einem Bodenkörper und der darüber stehenden Lösung unterschiedlich lange dauert, muß die Löslichkeit eine von der Zeit unabhängige Konstante sein. Qualitativ kann die Löslichkeit als Wechselwirkung zwischen zwei oder mehr Komponenten verstanden werden, die ein homogenes, molekular- oder ionendisperses System bilden. Häufig wandelt sich eine relativ gut lösliche metastabile Substanz bereits während des Lösungsvorganges in ihre stabile Modifikation mit geringerer Löslichkeit um (61), wobei allerdings die Umwandlung immer über den Zustand der Lösung erfolgt:

metastabile Modifikation ⟶ Lösung ⟶ stabile Modifikation

Die Tatsache, daß sich metastabile Modifikationen während des Lösens stabilisieren können, blieb z.T. bei Löslichkeitsangaben in der älteren Literatur unberücksichtigt.

Man kann also von der unterschiedlichen Löslichkeit zweier Modifikationen einer polymorphen Substanz nur dann sprechen, wenn die betrachteten festen Formen während des Lösens keine Umwandlungen erfahren. Entgegen ihrer Definition wird so die Löslichkeit zu einer zeitabhängigen Größe.
Nach Kuhnert-Brandstätter und Burger (100) läßt sich ein Zusammenhang herstellen zwischen den Dampfdrücken und den Löslichkeiten polymorpher Formen.
Üblicherweise zieht man zur quantitativen Betrachtung der Dampfdruckkurve einer Festsubstanz die Clausius-Clapeyronsche-Gleichung heran:

$$(1) \quad L = T \frac{\partial p}{\partial T} \Delta V, \qquad \text{wobei}$$

L = Verdampfungsenthalpie

T = absolute Temperatur

$\partial p / \partial T$ = Temperaturkoeffizient des Dampfdruckes

ΔV = Volumendifferenz zwischen zu Verdampfendem und Dampf

In Gleichung (1) setzt man für ΔV das Volumen des Dampfes ein, das man aus der allgemeinen Gasgleichung ermittelt:

$$(2) \quad L = T \frac{\partial p}{\partial T} \frac{RT}{p}, \qquad \text{wobei}$$

R = allgemeine Gaskonstante

p = Dampfdruck

Unter der Annahme, daß eine ideale Lösung den Gesetzen idealer Gase folgt, läßt sich anstelle der Verdampfungsenthalpie für die Lösungsenthalpie schreiben:

$$(3) \quad \Delta H = H_K - H_G = T \frac{\partial C_s}{\partial T} \frac{RT}{C_s}, \text{ wobei}$$

ΔH = Lösungsenthalpie

H_K = Enthalpie der kristallinen Phase

H_G = Enthalpie des Gelösten

C_s = Sättigungskonzentration einer nicht dissoziierenden schwer löslichen Substanz

In (3) läßt sich $\frac{dC_s}{C_s}$ durch d ln C_s ersetzen, so daß man für zwei schwer lösliche polymorphe Modifikationen schreiben kann:

$$(4)\ \Delta H_I = RT^2 \frac{d \ln C_{s_I}}{dT}$$

$$(5)\ \Delta H_{II} = RT^2 \frac{d \ln C_{s_{II}}}{dT}$$

Zieht man Gleichung (4) von Gleichung (5) ab, so erhält man einen Zusammenhang zwischen dem Löslichkeitsunterschied der beiden Modifikationen und der Umwandlungsenthalpie $\Delta H_{I,II}$ (Enthalpiedifferenz des Phasenwechsels):

$$(6)\ \Delta H_{I,II} = \Delta H_{II} - \Delta H_I = RT^2 \frac{1}{dT} (d \ln C_{s_{II}} - d \ln C_{s_I}) =$$

$$= RT^2 \frac{d \ln \frac{C_{s_{II}}}{C_{s_I}}}{dT}$$

Aus Gleichung (6) geht hervor, daß in einer idealen Lösung die relative Löslichkeitsdifferenz zweier polymorpher Formen unabhängig von der Art des Lösungsmittels ist. Dieses überraschende theoretische Ergebnis wurde häufig durch Experimente bestätigt (7, 28, 36, 73), so daß z.B. für in Wasser schwer lösliche Verbindungen ein besser geeignetes anderes Lösungsmittel eingesetzt werden kann.

4.5.2 Bestimmung der Löslichkeit in Hilfslösungsmitteln

Löslichkeitsbestimmungen führte ich mit Hilfe einer Methode durch, die der von Kuhnert-Brandstätter und Burger (101) eingesetzten gleicht. Die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit solcher Untersuchungen hängt nicht unerheblich vom eingesetzten Verfahren ab. Aus diesem Grund soll die Methode näher beschrieben werden.
Als Lösungsgefäß diente ein Meßkolben, dessen Inhalt, die Untersuchungssubstanz und das Lösungsmittel, auf 25°C konstant gehalten wurde. Die im Kolben befindliche Suspension wurde so lange gerührt, bis sich in der Lösung kein Anstieg der Konzentration mehr nachweisen ließ. Je nach zu untersuchender Substanz wurden bis zur Einstellung eines "Gleichgewichts" zwischen Bodenkörper und Lösung bis zu 48 Stunden benötigt. Analog Kuhnert-Brandstätter und Burger wurden etwa viermal soviel Untersuchungssubstanz eingesetzt, als sich von deren bestlöslicher Modifikation lösen konnte. Die Konzentrationsbestimmung der gesättigten Lösung erfolgte UV-photometrisch mit einem Zeiss PMQ II-Gerät. Hierfür wurde die Lösung mit einer Pipette, auf deren Spitze ein Filter gesteckt war, dem Meßkolben entnommen. Gemessen wurde im Extinktions-Maximum der jeweiligen Substanz. Die Maxima wurden mit einer automatisch registrierenden Apparatur von ethanolischen Lösungen der Prüfsubstanzen bestimmt.
Mit einem Perkin Elmer Zweistrahlgerät 124 wurde zunächst ein kontinuierliches Spektrum des Lösungsmittels (Ethanol) aufgenommen (Blindwert). Darauf wurde in Schritten von zwei Nanometern die Extinktion der Probenlösung zwischen 220 und 370 nm automatisch bestimmt. Die gesamten Daten des Meßvorganges wurden in ein geeignetes Programm in einen HP 9830-Rechner eingegeben. Von den jeweils ermittelten Extinktionen wurde die Eigenabsorption der Quarzglasküvette abgezogen. Am Ende des Meßvorganges wurden die Kurven mittels eines gekoppelten Plotters gezeichnet (Abb. 67 und 68).

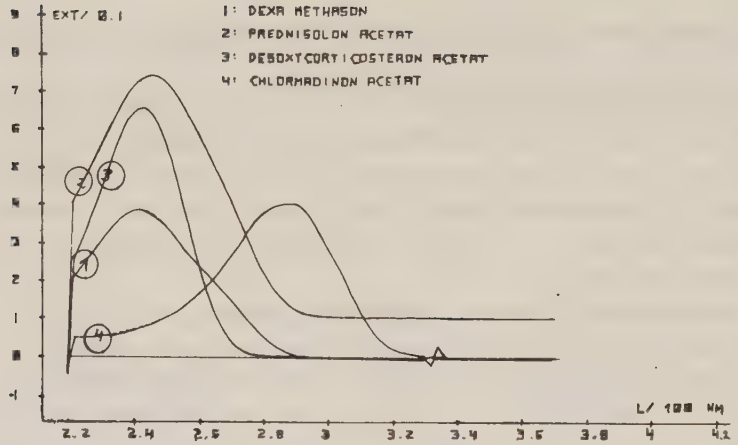


Abb. 67: UV-Spektren von Dexamethason, Prednisolonacetat, Desoxycorticosteronacetat und Chlormadinonacetat

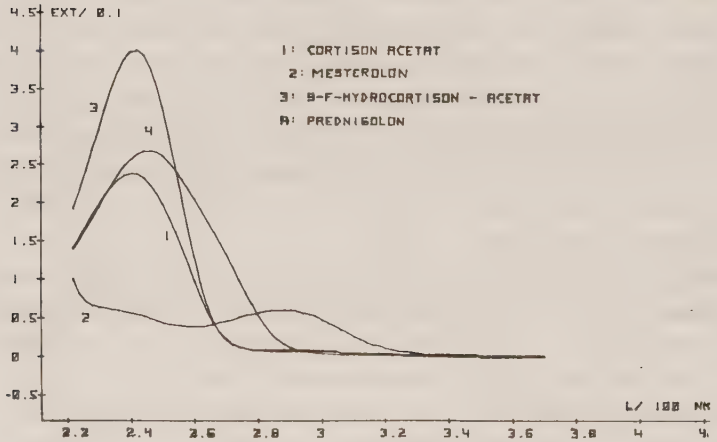


Abb. 68: UV-Spektren von Cortisonacetat, Mesterolon, Fluorhydrocortisonacetat und Prednisolon

Man erkennt, daß die Maxima von sechs Verbindungen etwa um 240 nm lagen. Das Maximum des Chlormadinonacetats lag etwa 50 nm höher. Lediglich das Mesterolon, welches nicht wie die anderen Verbindungen ein α,ß-ungesättigtes Keton darstellt, weist als Androstanderivat im UV kein charakteristisches Maximum auf.
Am Ende der Konzentrationsbestimmung entnahm ich dem Lösungsgefäß Kristalle des Bodenkörpers, trocknete sie im Exsikkator mit verschiedenen Trocknungsmitteln, und stellte mit Hilfe der Thermomikroskopie, der IR-Spektroskopie und der Differentialthermoanalyse sicher, daß sich diese während der Untersuchung nicht verändert hatten.

4.5.2.1 Chlormadinonacetat -CMA-

Nach meinen thermoanalytischen Untersuchungen konnten folgende Kristallisate unterschieden werden:

a) CMA-Handelsprodukt Fp: 212°C (206°C) 203°C
b) CMA aus Ethanol 70% Fp: 208°C
c) CMA aus Methanol Fp: 208°C
d) CMA aus Aceton Fp: 200°C

Die Substanzen unterschieden sich geringfügig in ihrem Schmelzverhalten. Es traten einmal scharfe Schmelzpeaks neben relativ breiten Schmelzbanden auf, was auf ein eventuelles Vorliegen von Gemischen hindeutete. Eine Differenzierung der einzelnen Formen nach der Löslichkeit sollte demnach schwierig sein. Es zeigte sich, daß die Löslichkeiten um 10 mg/ml in vergälltem Ethanol bei 25°C lagen.

a) CMA-Handelsprodukt : 9,50 mg/ml
b) CMA aus Ethanol 70%: 10,12 mg/ml
c) CMA aus Methanol : 10,12 mg/ml
d) CMA aus Aceton : 10,52 mg/ml

In Analogie zu den DTA-Untersuchungen entsprachen sich die Löslichkeiten der Kristallisate aus Ethanol und Methanol. Größer ist die Löslichkeit der Kristalle aus Aceton. Auch dieses steht im Zusammenhang mit dem etwas niedrigeren Schmelzpunkt. Am niedrigsten war die Löslichkeit des Handelsproduktes.

4.5.2.2 Cortisonacetat -CA-

Zunächst wurden die solvatisierten Kristalle untersucht, die aus Methanol, Ethanol und Propanol(1) gewonnen worden waren. Als Lösungsmittel wurde wieder vergälltes Ethanol (25°C) eingesetzt. Die Kristalle ähneln sich in ihrer Schmelzcharakteristik. Wie erwartet verhielten sich das Methanol- und das Ethanolsolvat gleich. Das Propanolsolvat zeigte eine um 13% geringere Löslichkeit.

a) CA aus Methanol : 157 mg/100 ml
b) CA aus Ethanol : 156 mg/100 ml
c) CA aus Propanol(1): 130 mg/100 ml

Eine ähnliche Löslichkeit zeigten lösungsmittelfreie Formen aus Chloroform, aus Wasser und mittels Thermoanalyse desolvatisierte Kristalle aus Ethanol.

d) CA aus Chloroform :157 mg/100 ml
e) CA aus Ethanol, mittels DTA desolvatisiert :148,5 mg/100 ml
f) CA aus Wasser :152 mg/100 ml

Eine höhere Löslichkeit zeigten die lösungsmittelfreien Produkte aus Hexanol(1) und aus Aceton mit Wasser gefällt.

g) CA aus Hexanol(1): 166 mg/100 ml
h) CA aus Aceton mit Wasser gefällt: 168 mg/100 ml

Es entsprachen sich die Löslichkeiten der Pseudoformen und der flüssigkeitsfreien Formen. Die Untersuchung ergab, daß

die Bereitung einer metastabilen Form keinen bemerkenswerten Gewinn an Löslichkeit mit sich bringt. Anzumerken ist noch, daß die Löslichkeitsangaben in der Literatur stark von einander abweichen. So gibt Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis an (131):
1 g löslich in 350 ml Ethanol, das entspricht 285 mg/100 ml.
Im Kommentar zum EuAB (15) dagegen findet man:
1 g löst sich in 620 Teilen Ethanol 96% bzw. 580 Teilen absol. Ethanol, das entspricht 161 mg/100 ml bzw. 172 mg/100 ml.

4.5.2.3 Desoxycorticosteronacetat -DOCA-

Bereits in 4.2.3.6, Seite 53 wurde auf die fehlende Neigung von Desoxycorticosteronestern zur Bildung solvatisierter und polymorpher Formen hingewiesen. Als Löslichkeitsangabe findet man für Desoxycorticosteronacetat in BPC 73 (21):

1 g in 50 Teilen Ethanol (95%, bei 20°C), also
20 mg/ml bei 20°C.

Ich arbeitete wieder mit vergälltem Ethanol von 25°C und fand folgende Werte:

a) DOCA aus Methanol : 25 mg/ml
b) DOCA aus Ethanol : 26 mg/ml
c) DOCA aus Aceton : 26 mg/ml
d) DOCA aus Chloroform : 25,5 mg/ml
e) DOCA aus Ethanol 70% : 25,5 mg/ml
f) DOCA-Handelsprodukt : 25 mg/ml

Der Reihe ist eine recht gute Übereinstimmung der Löslichkeiten zu entnehmen.

4.5.2.4 Dexamethason -DEXA-

Für Dexamethason gilt ähnliches wie für Desoxycorticosteronacetat. Von den eingesetzten Lösungsmitteln wurde nur Chloroform in das Kristallgitter eingebaut. Aus allen anderen Solventien entstand stets die gleiche stabile Modifikation.

Das Chloroformsolvat zeigte eine erhöhte Löslichkeit gegenüber den anderen Kristallisaten. Es wurde Methanol von 25°C als Lösungsmittel verwendet, weil in diesem die Gleichgewichtseinstellung zur Sättigungslöslichkeit sehr rasch erfolgte.

a) DEXA aus Chloroform : 51 mg/ml
b) DEXA aus Methanol : 42 mg/ml
c) DEXA aus Ethanol : 41,12mg/ml
d) DEXA aus Aceton : 41,12mg/ml
e) DEXA-Handelsprodukt : 41,12mg/ml

Der Einsatz des Chloroformsolvates würde immerhin einen Löslichkeitsgewinn von mehr als 20% bedeuten.

4.5.2.5 Fluorhydrocortisonacetat -FLUDRO-

Higuchi und Shefter (72) beschrieben im Jahre 1963 erstmalig das Lösungsverhalten verschiedener solvatisierter und lösungsmittelfreier organischer Substanzen. Sie bestimmten u.a. die Lösungsgeschwindigkeit kristalliner Steroide, Xanthine und anderer Arzneimittel. Leider wählten sie für die einzelnen Substanzen die unterschiedlichsten Lösungsmittel aus (Wasser; Ethanol/Wasser-Gemische verschiedener Konzentrationen; 0,001 N-Salzsäure). Da sie im Falle von FLUDRO mit Ethanol/Wasser-Mischungen von 15 und 4,5% arbeiteten, können ihre Resultate nicht als direkter Vergleich zu meinen Versuchen herangezogen werden.
Ich untersuchte die Löslichkeit der Solvate mit Methyl- und Ethylacetat. Die Formen zeigten stark unterschiedliche Löslichkeiten in vergälltem Ethanol von 25°C. Zwar brachten beide Kristallisate bei der DTA-Untersuchung den gleichen Schmelzpunkt, aber diesen eben erst nach Austritt der Kristallflüssigkeit (vgl. 4.2.5). Ferner zeigte das DT-Diagramm des Ethylacetatsolvats noch einen exothermen Umstrukturierungspeak, so daß angenommen werden konnte, daß sich die ursprünglichen Solvatkristalle in ihrem Gitter stark unterschieden, woraus

dann der eklatante Löslichkeitsunterschied resultierte. Das Ethylacetatsolvat zeigte eine um den Faktor drei höhere Löslichkeit als das Methylacetatsolvat.
Erwartet gut war die Löslichkeit des Kristallisats, das aus Chloroform und mehrstündiges Tempern bei 100°C hergestellt worden war.
Im Gegensatz dazu zeigte das ungetemperte Produkt aus Chloroform die gleiche schlechte Löslichkeit wie das Methylacetatsolvat.
Die ähnlich gute Löslichkeit wie das Kristallisat aus Ethylacetat zeigte auch das aus Benzol kristallisierte Produkt.

a) FLUDRO aus Ethylacetat : 31 mg/ml
b) FLUDRO aus Chloroform : 31 mg/ml
bei 100°C getempert
c) FLUDRO aus Benzol : 30 mg/ml
d) FLUDRO aus Methylacetat: 10 mg/ml
e) FLUDRO aus Chloroform : 11,5 mg/ml
ungetempert

Die in der Literatur angegebenen Werte liegen etwa zwischen den von mir gefundenen Extremwerten. So gibt der Merck-Index (191) für FLUDRO eine Löslichkeit in Ethanol von 20 mg/ml an.

4.5.2.6 Mesterolon -ME-

Da keine eindeutige UV-photometrische Löslichkeitsbestimmung möglich war (vgl. 4.5.2, S.121), wurde eine gravimetrische Analyse durchgeführt. Bestimmt wurde die Löslichkeit in vergälltem Ethanol. Es wurde eine gesättigte Lösung der Untersuchungssubstanz hergestellt, auf 25°C temperiert, daraus Proben entnommen und diese dann durch Membranfilter filtriert. Je 1 und 2 ml wurden in Wägegläschen pipettiert und der Trockenrückstand bei 120°C bestimmt.
Nach Abschluß des Lösungsversuchs wurde der im Lösungsgefäß verbliebene Bodenkörper in analoger Weise wie nach den UV-Bestimmungen untersucht (s.S.121).

a) ME aus Methanol : 24,25 mg/ml
b) ME aus Ethanol : 30,00 mg/ml
c) ME aus Aceton : 26,25 mg/ml
d) ME aus Chloroform : 23,65 mg/ml
e) ME aus Ethanol 70% : 24,00 mg/ml
f) ME-Handelsprodukt : 24,52 mg/ml

In Analogie zu den Ergebnissen der DT-Untersuchung wurden zwei Löslichkeiten gemessen, die sich etwa um 20% voneinander unterschieden.

4.5.2.7 Prednisolonacetat -PREDAC-

Im DTA-Teil (s.4.2.7, S.70) wurde erläutert, daß alle Kristallisationsversuche nur zu einer stabilen Modifikation führten. Auch Pseudopolymorphie konnte nicht nachgewiesen werden. In vergälltem Ethanol betrug die Löslichkeit bei 25°C:

a) PREDAC aus Methanol : 5,7 mg/ml
b) PREDAC aus Ethanol : 5,5 mg/ml
c) PREDAC aus Aceton : 5,6 mg/ml
d) PREDAC aus Chloroform : 5,8 mg/ml
e) PREDAC-Handelsprodukt : 5,8 mg/ml

In der Literatur findet man folgende Angabe der Löslichkeit von PREDAC (131):
1 g löslich in 170 Teilen Ethanol, also
5,88 mg/ml.

4.5.2.8 Prednisolon -PRED-

Untersucht wurde die Löslichkeit von fünf verschiedenen Produkten in einer 5%igen Ethanol/Wassermischung.

a) PRED-"Hydrat", hergestellt aus einer ethanolischen Lösung durch Fällen mit Wasser 29,8 mg/100 ml
b) PRED-Chloroformsolvat 49,4 mg/100 ml

c) PRED-Mod. I, aus Aceton	51,2	mg/100 ml
d) PRED-Mod.II, aus Methanol	72	mg/100 ml
e) PRED-Handelsprodukt	72	mg/100 ml

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß das Handelsprodukt und das Kristallisat aus Methanol die größte Löslichkeit aufwiesen. Bei beiden Formen handelte es sich um Produkte ohne Kristallflüssigkeit. Eine um etwa 30% geringere Löslichkeit zeigten das Chloroformsolvat und das lösungsmittelfreie Kristallisat aus Aceton. Interessanterweise zeigte das Produkt, welches unregelmäßig Lösungsmittel in sein Kristallgitter eingeschlossen hatte, eine eklatant niedrigere Löslichkeit: Es war um fast 60% schlechter löslich als beispielsweise das Handelsprodukt.
Einen Hinweis auf die Richtigkeit der Versuche gibt die bereits zitierte Publikation von Wurster und Taylor (210) (s. 4.2.8, S. 72), in der die Löslichkeit verschiedener kristalliner Phasen von Prednisolon in Wasser von 30°C beschrieben wird. Wurster und Taylor fanden folgende Verhältnisse:

Form A (wasserfrei): 45,7 mg/100 ml
Form B (wasserfrei): 50,4 mg/100 ml
Form C (Hydrat) : 24,0 mg/100 ml

Erstaunlicherweise war die Form C (Hydrat) um ca. 48% geringer löslich als die wasserfreie Form A, so daß ähnliche Verhältnisse wie bei meinen Versuchen vorlagen. Nur ca. 10% besser löslich als die wasserfreie Form A war die Form B.
Daß nicht ganz die extremen Verhältnisse wie bei meinen Untersuchungen erreicht wurden, mag vielleicht daran liegen, daß Wurster und Taylor die Form B nur durch Erhitzen und Dehydratisierung des Hydrats gewannen, ich jedoch die metastabile Phase durch Kristallisation aus Methanol gewonnen hatte.

4.5.3 Übertragung der Löslichkeitsversuche auf das Lösungsmittel Wasser und Folgerungen für die Praxis

Die in den letzten Kapiteln beschriebenen, z.T. recht erheblichen Löslichkeitsunterschiede einiger polymorpher und pseudopolymorpher Modifikationen, werden erst durch die Übertragung auf das Lösungsmittel Wasser für die Praxis relevant. Deshalb ermittelte ich in einigen Fällen, in denen größere Löslichkeitsunterschiede festgestellt worden waren, die Wasserlöslichkeit einer jeweils stabilen, d.h. gering löslichen Modifikation und errechnete anhand der in den Hilfslösungsmitteln gemessenen prozentualen Löslichkeitsdifferenzen die Wasserlöslichkeit der metastabilen Form.Die Versuchsdurchführung war ähnlich der in Kapitel 4.5.2 beschriebenen. Gemessen wurde bei einer Temperatur von 25°C.
Für das Dexamethason-Handelsprodukt ermittelte ich eine Löslichkeit von 9,15 mg/100 ml. Dieser Wert lag etwas unter dem im Merck-Index (191) für Dexamethason angegebenen von 10 mg/100 ml. Aus den in 4.5.2.4 ermittelten Verhältnissen läßt sich eine Löslichkeit des Dexamethason-Chloroformsolvats errechnen, die bei 11,34 mg/100 ml liegt.
In der Praxis erweist sich jedoch der Löslichkeitsgewinn, den man durch denEinsatz des Chloroformsolvates erzielt, als bedeutungslos. Die Einzeldosierung des Dexamethasons von im Handel befindlichen Tabletten beträgt o,5 und 1,5 mg. Selbst bei Einarbeitung der am schlechtesten löslichen Form würden sich in etwa 50 ml wäßriger Magenflüssigkeit, zuzüglich etwa 20 ml miteingenommenen Wassers, 6,4 mg Dexamethason lösen. Dieses ist die vierfache Einzeldosis und gleichzeitig die normale Initialdosis. Oder anders ausgedrückt: Eine Einzeldosis von 1,5 mg löst sich bereits in der miteingenommenen Wassermenge und die Initialdosis von 6 mg löst sich in etwa 70 ml.

Spektakulärer als beim Dexamethason waren die Verhältnisse beim Fluorhydrocortisonacetat, verhielten sich doch die Löslichkeiten des Methylacetatsolvates und des Ethylacetatsolvates etwa zueinander wie 3:1. Um die Richtigkeit der in Ethanol

gemessenen Verhältnisse zu überprüfen, bestimmte ich die Wasserlöslichkeit beider Solvate. Dabei wies das Methylacetatsolvat eine Löslichkeit von 1,50 mg/100 ml auf und das Ethylacetatsolvat eine von 4,75 mg/100 ml, so daß die analogen Verhältnisse wie in 4.5.2.5 erhalten wurden. Der in der Literatur angegebene Wert von 4 mg/100 ml (191) gehörte von seiner Größenordnung her also nicht zu einem schwer löslichen Produkt (z.B. aus Chloroform oder Methylacetat kristallisiert), sondern zu einer besser löslichen Form.

Bei der Entwicklung von Arzneiformen, die den Essigsäureester des Fluorhydrocortisons als Wirkstoff enthalten, geht es aber meist nicht darum das Corticosteroid in einer extrem leicht löslichen Form einzusetzen. Vielmehr geht es um den gegenteiligen Effekt. Im Gegensatz zum freien Alkohol, der als Bestandteil von Tabletten verwendet wird, wird der Essigsäureester in der Praxis bevorzugt beispielsweise in Form einer wäßrigen Kristallsuspension eingesetzt. Mit der Injektion einer solchen Kristallsuspension soll im Organismus ein Depot gesetzt werden, aus dem das Arzneimittel zunächst nur aufgrund seiner schlechten Löslichkeit langsam freigesetzt wird, d.h. in Lösung geht und erst nach seiner Verseifung eine Wirkung erzielt. In Kristallsuspensionen des Fluorhydrocortisonacetats, die etwa 3 mg Arzneimittel pro Milliliter enthalten, ist es also eher angebracht, eine schwerer lösliche Form einzuarbeiten, weil damit ein gesetztes Depot über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt.

Einen deutlichen Unterschied in der Löslichkeit zeigten auch die beiden Modifikationen des Prednisolons (vgl. 4.5.2.8). Die Löslichkeit der Modifikation I (aus Aceton kristallisiert) und der Modifikation II (aus Methanol kristallisiert) verhielten sich zueinander wie 1:1,4. Die von mir gemessene Löslichkeit der stabilen Form I in Wasser von 25°C lag bei 42,42 mg/100 ml. Daraus läßt sich rechnerisch eine Löslichkeit der metastabilen Form II von 59,38 mg/100 ml ermitteln.

Prednisolon kommt als freier Alkohol, ähnlich wie das Fluorhydrocortison, in Form von Tabletten in den Handel, während

sein Essigsäureester bevorzugt als Kristallsuspension angeboten wird. Die gebräuchliche Einzeldosis von Prednisolon in Tabletten beträgt 5 mg. Für die Lösung einer Einzeldosis der stabilen Modifikation I benötigt man nur etwa 12 ml Wasser. Selbst die Initialdosis, die je nach Krankheit zwischen 20 und 50 mg pro Tag liegt, ließe sich noch gut mit zwei Tabletten erreichen, wenn man in diese ausschließlich die stabile Form I einarbeitet.

4.5.4 Theoretische Überlegungen zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit

Unter der Lösungsgeschwindigkeit (LG) einer Stoffes versteht man entweder die Abnahme seiner Stoffmenge pro Zeiteinheit (-dn/dt) oder auch die Abnahme seiner Masse pro Zeiteinheit (-dm/dt). Zieht man zur Betrachtung der Lösungsgeschwindigkeit die Zunahme an gelöstem Stoff pro Zeiteinheit (dC/dt) heran, so läßt sich bei konstantem Volumen (V) folgender Zusammenhang zwischen den einzelnen Größen herstellen (192):

$$(1)\quad LG = -\frac{dn}{dt} = -\frac{dm}{dt} = V \cdot \frac{dC}{dt}$$

Die ersten theoretischen und praktischen Betrachtungen des Lösungsvorganges bzw. der Lösungsgeschwindigkeit gehen zurück auf Noyes und Whitney, die bereits 1897 einen Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Lösungsvorganges (dC/dt) und der Differenz aus der Löslichkeit (C_s) und der jeweiligen Konzentration (C) des Stoffes in der Lösung formulierten (192):

$$(2)\quad \frac{dC}{dt} = k \cdot (C_s - C)$$

Noyes und Whitney postulierten, daß sich während des Lösens unmittelbar an der Oberfläche der zu lösenden Partikeln jeweils eine unendlich dünne Schicht an gesättigter Lösung bildet, aus der dann bereits gelöste Moleküle in die umgebende Lösung diffundieren. Die von ihnen eingeführte Geschwindigkeitskonstante (k) ist eine für eine bestimmte Substanz und für ein gegebenes Lösungsmittel charakteristische Größe.
Die Gleichung (2) wurde von Nernst und Brunner (192) insofern modifiziert, als diese das Ficksche Diffusionsgesetz in ihre Betrachtung miteinbezogen. Nach Nernst und Brunner ist die Lösungsgeschwindigkeit (-dn/dt) direkt proportional der geometrischen Oberfläche des Feststoffes (S), dem Diffusionskoeffizienten (D) und dem Konzentrationsgefälle (C_s - C) zur Zeit t und umgekehrt proportional zur Dicke der Diffusionsschicht (h)

(3a) $-\frac{dn}{dt} = \frac{D.S}{h} \cdot (C_s - C)$ oder auch in etwas anderer Form nach (130):

(3b) $\frac{dC}{dt} = \frac{D.C}{h.V} \cdot (C_s - C)$

Die Diffusionsschicht ist entgegen dem Postulat von Noyes und Whitney nicht unendlich dünn, sondern hat eine experimentell bestimmte Dicke von 3.10^{-3} cm (89), die sie auch bei noch so starker Bewegung in der Lösung nicht unterschreitet. In der Praxis läßt sich Gleichung (3) anwenden, wenn sich die Größe des Feststoffes während des Lösens praktisch nicht verändert und wenn durch Rühren ein relativ schneller Konzentrationsausgleich in der Lösung geschaffen wird (130). Die Experimente selbst kann man unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten durchführen (130):

a) Durchführung unter "sink"-Bedingungen
Experimentell wird nur das Lösen von soviel Substanz verfolgt, daß 10% der Sättigungskonzentration nicht überschritten werden. Dies kann durch Vorgabe eines sehr großen Volumens an Lösungsmittel erreicht werden oder auch, indem man nur den Anfang der Lösungskinetik verfolgt. Unter der Annahme, daß die gemessene Konzentration (C) gegenüber C_s vernachlässigbar klein ist, kann man für (3b) vereinfacht schreiben:

(4) $\frac{dC}{dt} = \frac{D.S}{h \cdot V} \cdot C_s$

Zieht man den Quotienten auf der rechten Seite zu einer Konstanten (k) zusammen und integriert, so erhält man:

(5) $C = k.C_s.t$

Graphisch läßt sich Gleichung (5) auswerten, indem man die Konzentration (C) gegen die Zeit (t) aufträgt und aus der Steigung $s = k \cdot C_s$ der erhaltenen Geraden die Geschwindigkeitkonstante (k) ermittelt.

b) Durchführung unter "non-sink"-Bedingungen

Man mißt in einem vorgegebenen Lösungsmittelvolumen, bis eine gesättigte Lösung entstanden ist. Die Messung unter "non-sink"-Bedingungen ist allgemeiner, da sie den Lösungsvorgang über einen längeren Zeitraum betrachtet und somit den Fall a) einschließt. Es würde zu weit führen die rechnerische und graphische Auswertung der Methode hier zu erklären. Es sei deshalb auf Übersichtsartikel verwiesen, in denen die Spezialliteratur referiert wird (54, 199).

Interessanterweise stehen die Lösungsgeschwindigkeiten (LG_I und LG_{II}) zweier polymorpher Modifikationen dann in einer direkten Beziehung zu den jeweiligen Löslichkeiten (C_{s_I} und $C_{s_{II}}$), wenn die untersuchten Formen die gleiche spezifische Oberfläche aufweisen. Hamlin, Northam und Wagner (66) fanden eine gute Übereinstimmung in der Proportionalität der Lösungsgeschwindigkeiten zu den Löslichkeiten.

4.5.5 Praktische Überlegungen zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit

Nach Dibbern und Wirbitzki (46) bieten sich zwei Methoden der technischen Durchführung an, unter der Voraussetzung, daß um den zu lösenden Stoff ein möglichst rascher Konzentrationsausgleich stattfinden soll:

a) Die zu prüfende Substanz wird in die gesamte Lösungsmittelmenge eingebracht, in der dann durch Rühren oder Schütteln eine Durchmischung der Auflösungszone erfolgt. Leider sind diese technisch relativ einfachen Methoden den Verhältnissen in vivo recht unähnlich.
b) Das Lösen erfolgt in einer relativ kleinen Zelle die ständig von frischem Lösungsmittel oder von Wirkstofflösung durchströmt wird. Eine Beschleunigung der Experimente, durch Wahl eines geeigneten Lösungsmittels ist nach (46) zulässig.

4.5.5.1 Flügelrührmethode

Als ein Beispiel für den Fall a) in 4.5.5 sei die Flügelrührmethode ("beaker-method") erwähnt, die seit einigen Jahren in vielen Arbeiten (52, 74, 126-129, 210) als Standardverfahren eingesetzt wird. Da je nach Größe, Form und Drehgeschwindigkeit des in den Ansatz eingebrachten Rührers unterschiedliche Turbulenzen im System herrschen, erhält man in Abhängigkeit von diesen unterschiedliche Meßwerte. Nach Fuchs und Raptis (54) läßt man am besten die Rührgeschwindigkeit selbst und ebenso die Parameter, die die Rührgeschwindigkeit beeinflussen, konstant, da kein exakt mathematisch erfaßbarer Zusammenhang zwischen der Rührgeschwindigkeit und der Geschwindigkeitskonstanten herzustellen ist. Die Flügelrührmethode hat nicht zuletzt deswegen ihre heutige Bedeutung erlangt, weil sie sich relativ leicht mit einem Autoanalyzer kombinieren läßt (190).

4.5.5.2 Durchflußzelle

Zur Erzeugung einer gleichmäßigen Auflösungsströmung bietet sich die Durchflußzelle als praktikable Lösung an (vgl. 4.5.5, b)). Das Verfahren gleicht von seinem Prinzip her der Extraktion von Drogen mittels Perkolation (46). Seine Aufwendbarkeit auf die Vermessung von Lösungsgeschwindigkeiten wurde in grundlegenden Arbeiten von Langenbucher (120), sowie Tingstad und Riegelmann (197) beschrieben. Grundsätzlich läßt sich die Durchflußzelle sowohl in ein offenes System (Messung ohne Rücklauf), wie auch in ein geschlossenes System (Summationsmessung mit Rücklauf) integrieren, wobei man je nach Wahl des Verfahrens unterschiedliche Lösungskurven erhält (46, 89). Lerk und Zuurmann (124) stellten fest, daß man je nach Pulsation der eingesetzten Pumpe, bei gleichbleibender Förderleistung unterschiedliche Lösungsgeschwindigkeiten erhält. Auf diesen Umstand ist bei der praktischen Durchführung besonders zu achten.

4.5.6 Praktischer Teil

Meine Versuche führte ich ausnahmslos mit Hilfslösungsmitteln durch (vgl. 4.5.5) und sind nicht ohne weiteres auf reines Wasser übertragbar. Mir ging es darum, lediglich anhand der aufgenommenen Lösungskurven einiger weniger Kristallisate qualitativ zu zeigen, inwieweit sich polymorphe und pseudopolymorphe Substanzen auch in ihrer Lösungsgeschwindigkeit unterscheiden können.
Für die Untersuchungen wurden Tabletten der jeweiligen Testsubstanzen verwendet, die nach einminütigem Evakuieren 15 Minuten lang bei 39 MPa gepreßt worden waren. Pro Versuch wurden zwei Preßlinge hergestellt, von denen einer nach dem Verpressen wieder vorsichtig zerkleinert und auf eine eventuell eingetretene Modifikationsumwandlung (vgl. 4.5.2) untersucht wurde. Nach Kuhnert-Brandstätter und Burger (102), die die Lösungsgeschwindigkeiten verschiedener Substanzen mit Hilfe von Preßlingen bestimmten, die sie unter Drücken größer als 58 MPa hergestellt hatten, ist mit Ausnahme des Barbitals keine Verbindung beschrieben worden, die sich unter derartig niedrigen Preßdrücken umgewandelt hätte. Die von Junginger (82, 83) durchgeführten Experimente können insofern nicht als Gegenargument angeführt werden, als dieser beispielsweise mit einer Hydraulikpresse bei weit höheren Preßdrücken (z.B. 737 MPa) gearbeitet hatte. Abweichend von (102) wählte ich kürzere Evakuierungszeiten, um vorliegende Solvate oder Hydrate nicht zu zerstören.

4.5.6.1 Versuche mit der Flügelrührmethode

Entsprechend der Empfehlung von Rothe und Schellhorn (182), verwendete ich ein modifiziertes Flügelrührverfahren, das sog. "paddle"-Verfahren und zwar deswegen, weil die damit erzielten Resultate eine geringere Streubreite aufweisen, als die, die man mit der herkömmlichen "beaker"-Methode erzielt. Bei letzterer liegt das Prüfgut leicht verrückbar auf dem flachen Gefäßboden, während es beim "paddle"-Modell, aufgrund des konkaven Behälterbodens, zentral unter dem Rührer zu liegen kommt und

somit gleichmäßig der Rührbewegung ausgesetzt ist.
Die Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeiten verschiedener Kristallisate von Cortisonacetat führte ich in einem 500-ml-Rundkolben durch. Als Lösungsmittel wurde Ethanol 25% von 25°C eingesetzt. Die Rührgeschwindigkeit betrug 50 Umdrehungen pro Minute, wie sie auch von der FDA empfohlen werden (182). Nach Einbringen der Preßlinge in das Lösungsmittel wurden in gewissen Abständen mit einer Filterpipette je 10 ml Lösung entnommen. Die abpipettierte Lösung wurde sofort durch die gleiche Menge reinen Lösungsmittels substituiert. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte spektralphotometrisch. Die Versuche erbrachten, daß das Kristallisat aus Aceton die höchsten Werte erreichte, die Produkte aus Ethanol und Chloroform lagen niedriger, während sich dazwischen das Kristallisat aus Hexanol(1) befand. In Abbildung 69 sind die Verhältnisse dargestellt.

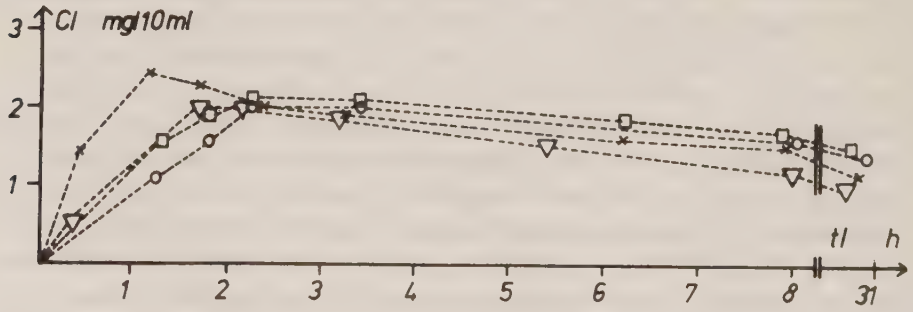


Abb. 69: Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Kristallisate von Cortisonacetat

- * CA aus Aceton
- ▽ CA aus Ethanol
- o CA aus Chloroform
- □ CA aus Hexanol(1)

Die Versuche mit Prednisolonkristallisaten wurden in analoger Weise wie die vorher beschriebenen durchgeführt. Als Testsolvens verwendete ich Ethanol 50%, um ein noch rasches Inlösunggehen zu erreichen. Es wurden hier nur je 5 ml Lösung entnommen und durch reines Solvens ersetzt. In Anlehnung an die Löslichkeits-

versuche untersuchte ich ein dort ebenfalls getestetes Handelsprodukt, das Chloroformsolvat und das "Hydrat" (s.4.5.2.8). Die Substanzen erreichten das Maximum ihrer Lösungsgeschwindigkeit nach ca. 60 bzw. 120 Minuten. Dies steht etwa in Korrelation zu den von Wurster und Taylor (210) gefundenen Verhältnissen. Aus der Tatsache, daß nach diesen Zeitpunkten die Lösungsgeschwindigkeit wieder abnahm, muß gefolgert werden, daß sich die Oberfläche während des Lösens verkleinerte. Abbildung 70 gibt die Lösungskurven wieder:

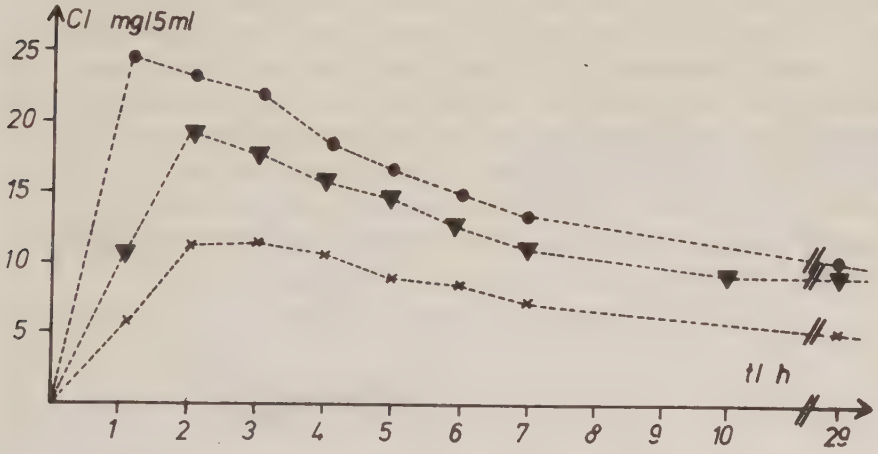


Abb. 70: Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Kristallisate von Prednisolon

- ● PRED-Handelsprodukt
- ▼ PRED-Chloroformsolvat
- × PRED-"Hydrat"

4.5.6.2 Versuche mit der Durchflußzelle

Für Versuche mit der Durchflußzelle wählte ich ein geschlossenes System, mit den Summationskurven zu erhalten sind. Zur Verfolgung des Lösungsprozesses wurde die Lösung mit einer Schlauchpumpe mit schwacher Pulsation aus einem Vorratsbehälter, über eine Durchflußzelle, zu einer Durchflußküvette aus Quarzglas

und von dort wieder zurück in das Lösungsmittelresevoir gepumpt, wobei die Transmission und damit die Konzentration der Lösung in Abhängigkeit von der Zeit kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet werden konnte. Das Volumen der Durchflußküvette betrug 2,5 ml. Damit klare Eluate vermessen wurden, baute ich in die Durchflußzelle oben und unten G_3-Glasfritten ein und schaltete oben ein Membranfilter mit der Porenweite 3,5 µm vor die Fritte. Die Vorversuche führte ich mit der in Abbildung 71 dargestellten Zelle durch. Wegen ihres großen Fassungsvermögens eignete sie sich gut zur Vermessung hoher Substanzmengen. Ein Vorteil war weiter, daß sich in den Lösungsraum selbst ein kleiner Teflonrührfisch einbringen ließ, der durch einen Magnetrührer betrieben, die Lösung in der Zelle gleichmäßig durchmischte. Wegen der völlig planen Verschraubplatten an der Ober- und Unterseite entstanden Turbulenzen, die, und das ist schwer zu erklären, selbst bei entgastem Lösungsmittel nach einiger Zeit zu Luftblasen führten, die nicht mehr aus dem System zu entfernen waren.

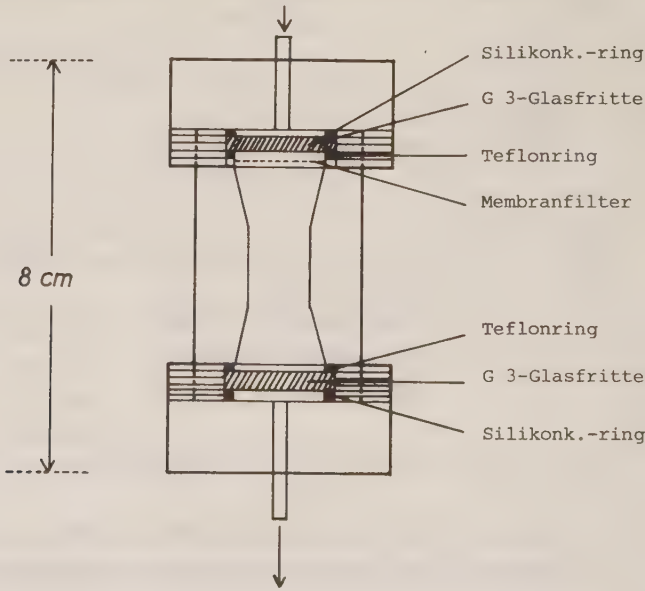
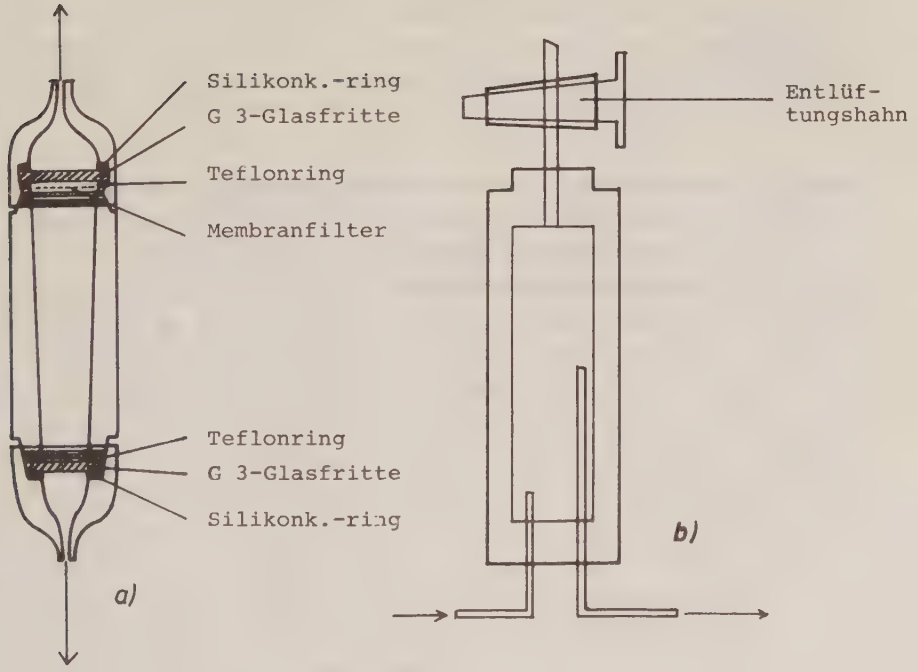


Abb. 71: Durchflußzelle mit planen Verschraubplatten

Deshalb konstruierte ich das in Abbildung 72 a dargestellte System mit konischen Ansätzen, welche eine gleichmäßigere Auflösungsströmung erzeugten. Mit einem nachgeschalteten Blasenfänger (s.Abb. 72 b) stellte dies eine gut funktionierende Einheit dar.



a) b)

Abb. 72: a) konische Durchflußzelle b) Blasenfänger

In Abbildung 73 sind die Summationslösungskurven von Prednisolonkristallisaten dargestellt. Gemessen wurde wieder in Ethanol 50% von 25°C. Die Versuche erbrachten gegenüber den mit dem Flügelrührmodell durchgeführten zwar keine neuen Erkenntnisse, hatten aber den Vorteil, daß sie selbsttätig abliefen. Nach etwa vier Stunden hatten die Substanzen ein Sättigungsplateau erreicht.

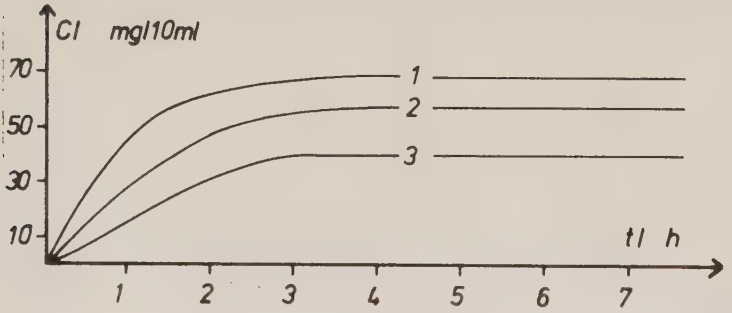


Abb. 73: Summationskurven von Prednisolonkristallisaten

1 = PRED-Handelsprodukt
2 = PRED-Chloroformsolvat
3 = PRED-"Hydrat"

"Das erhöhte Interesse, das man in neuerer Zeit der Erscheinung der Polymorphie zuwandte, führte zu der Einsicht, daß dieselbe viel häufiger ist, als man früher glaubte. Bei einer sehr großen Anzahl von Substanzen hat der Zufall oder die systematische Untersuchung zur Entdeckung neuer Modifikationen geführt, ja man kann sagen, daß man bei der systematischen Prüfung irgend einer Substanz mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auf eine derartige Entdeckung rechnen kann".

O. Dammer 1903 (43)

5 Diskussion

Die Beantwortung der in der Problemstellung formulierten Fragen sollte nunmehr, aufgrund der durchgeführten Experimente und des Literaturstudiums, zumindest zum Teil möglich sein (s.S.3).

1.
Die für eine sichere Feststellung von Polymorphie notwendige Anzahl von Untersuchungsmethoden hängt einmal von den bereits erwähnten Faktoren, der Ausbildung des Untersuchers und der Zielsetzung der Analyse und zum anderen von dem zu untersuchenden Stoff selbst ab. Die von mir als Basismethode eingesetzte simultane Differentialthermoanalyse/Thermogravimetrie eignete sich sehr gut zur Aufklärung von Pseudopolymorphieverhältnissen und weniger gut zur Unterscheidung "rein " polymorpher Verbindungen. So konnten die Zusammensetzung und die thermische Stabilität verschiedener Solvate des Cortisonacetats eingehend untersucht und geklärt werden. Folgten die Schmelzpunkte einzelner Modifikationen sehr dicht aufeinander, dann war das relativ träge, auf einem Quarzglashalter fixierte System, nicht mehr in der Lage die Phasenumwandlungen getrennt voneinander zu registrieren. Die Folge davon waren breite, mit Schultern versehene Peaks. Im Falle eines Prednisolon-Handelsproduktes konnte auf das Vorliegen eines Modifikationsgemisches nur deswegen geschlossen werden, weil der Schmelzpeak in der Anstiegflanke einen Knick hatte. Auch war die Differenzierung der beiden Prednisolonmodifikationen, die aus Aceton und Methanol kristallisiert worden waren, mittels DTA/DTG wegen der sich stark überlappenden Schmelzintervalle unmöglich. Erst durch die IR-Fest-

stoffspektroskopie ließen sich die beiden Formen einwandfrei unterscheiden. Daß die Kombination dieser beiden Analysenverfahren auch zu falschen Ergebnissen führen kann, zeigte sich beim sog. Prednisolon-"Hydrat". Nach der Thermoanalyse lag hier eine solvatisierte oder hydratisierte Form vor, deren molare Zusammensetzung errechnet werden konnte, wobei diese Berechnung als durchaus sinnvoll erschien. Die infrarotspektroskopische Untersuchung der Kristalle deutete ebenfalls auf das Vorliegen eines Hydrates hin. Die Thermomikroskopie zeigte dann aber, daß die Kristallflüssigkeit nicht gleichmäßig verteilt, also nicht in stöchiometrischen Mengen vorlag.
Gerade dieser Fall hatgezeigt ,daß, wenn keine Röntgenbeugungsanalyse durchgeführt werden kann, zum sicheren Nachweis von Polymorphie bzw. Pseudopolymorphie mindestens drei Analysenverfahren miteinander kombiniert werden müssen.

2.
In ihrer Löslichkeit unterschieden sich die hergestellten Kristallisate zum Teil recht erheblich. Beispielweise konnte für die metastabile Form des Prednisolons eine um etwa 40% höhere Löslichkeit gemessen werden, als für die stabile Modifikation. Noch extremer mit 3 : 1 verhielten sich die Löslichkeiten zweier pseudopolymorpher Formen des Fluorhydrocortisonacetats zueinander. Bei Löslichkeitsbestimmungen, die in Hilfslösungsmitteln durchgeführt werden, ist jedoch zu bedenken, daß in diesen die Lösungsgeschwindigkeit beträchtlich erhöht ist und somit die Gefahr der Stabilisierung einer metastabilen Form wesentlich geringer wird .

3.
Jeder Löslichkeitsgewinn, den man durch den Einsatz einer metastabilen Form erzielt, wird sinnlos, wenn die betrachtete Substanz nicht ausreichend stabil ist oder zumindest, wenn sie nicht, beispielsweise durch Zusatz eines Kristallisationsverzögerers, ausreichend stabilisiert werden kann. So läßt sich eine metastabile Form von Tolbutamid im Makromaßstab aus der glasig erstarrten Schmelze bei 60°C gewinnen (27). Die Instabilität dieser Form ist jedoch so hoch, daß sie sich bereits innerhalb weniger Tage

beim Lagern umwandelt. Unmittelbar mit der besseren Löslichkeit einer metastabilen Form muß demzufolge ihre physikalische Stabilität verknüpft werden.Nicht unberücksichtigt bleiben darf, daß nicht die Löslichkeit allein für die Höhe des Blutspiegels entscheidend ist, sondern auch die Lösungsgeschwindigkeit. Unter Umständen ist eine Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit, die man durch Vergrößerung der spezifischen Oberfläche erzielt, einer solchen, die man beim Einsetzen einer metastabilen Form erreicht, vorzuziehen.
Allgemein kann man sagen, daß sich die relativ aufwendige Untersuchung und Gewinnung metastabiler Formen nur dann rechtfertigen läßt, wenn sich eine gut lösliche und auch ausreichend stabile Modifikation in größeren Maßstäben herstellen läßt.

4.
Die Existenz polymorpher Formen eines Pharmakons wirkt sich in den meisten Fällen negativ auf die Qualität einer Arzneizubereitung aus. Es ist bekannt, daß in Suspensionen eine Fülle von Umstrukturierungsvorgängen der dispersen Phase ablaufen können, die u.U. eine Veränderung der Wirksamkeit nach sich ziehen. So konnte gezeigt werden, daß sich in wäßrigen Suspensionen Oxyclozanid nach und nach in eine Form mit geringerer Löslichkeit (167) umwandelt. Am Beispiel von Corticosteroidhormonen wurde u.a. nachgewiesen, daß in Suspensionen aus ursprünglich lösungsmittelfreien Kristallen pseudopolymorphe Formen entstehen können (107), die, wie ich in Kapitel 4.5.2 darstellte, eine andere Löslichkeit aufweisen. Die häufig als Paradebeispiel angeführte höhere Lösungsgeschwindigkeit von Tabletten, die Acetylsalicylsäure in einer metastabilen Form enthalten, kann nach neuesten Erkenntnissen nicht der Polymorphie zugeschrieben werden. In einer ausführlichen Studie gelang Clement, Vérain und Durif (39) der Nachweis, daß die Acetylsalicylsäure nur in einem einzigen Kristallgitter vom monoklinen Typ existiert. Mit dieser Arbeit widerlegten sie eine Fülle anderer Publikationen, in denen von bis zu sechs verschiedenen Modifikationen berichtet wurde (193). Gerade das Beispiel Acetylsalicylsäure hat gezeigt, daß in der Literatur häufig etwas voreilig von einer "viel besser wirksamen" meta-

stabilen Phase eines Arzneimittels berichtet wird, in Wahrheit jedoch völlig andere Parameter (z.B. Fehlstellen im Kristallgitter, an denen bevorzugt Lösungsmittelmoleküle angreifen) für dessen günstigeres Lösungsverhalten verantwortlich sind. Im Zusammenhang mit der besseren Löslichkeit pseudopolymorpher und metastabiler Formen stellte ich am Beispiel des Dexamethasons und des Prednisolons dar, daß ein Löslichkeitsgewinn in der Praxis deswegen nicht zum Tragen kommt, weil die Einzeldosis der Corticosteroide weit unter der Löslichkeit der stabilen Form liegt. Eine in vitro gemessene höhere Löslichkeit wird in vivo nur dann eine Rolle spielen, wenn sie nicht nur bei 37°C eklatant höher ist, sondern wenn auch die Pharmakokinetik bestimmte Bedingungen erfüllt: Beispielsweise müßte die Elimination und die Biotransformation der schnellste Schritt sein und die Resorptionsgeschwindigkeit wiederum beträchtlich über der Freisetzungsgeschwindigkeit liegen. Obwohl in der Literatur immer wieder auf die günstigere Bioverfügbarkeit metastabiler Phasen hingewiesen wird, gibt es dafür nur wenig Beweise.
Wichtiger für die Praxis scheint mir zu sein, daß bei der Lagerung von Arzneimitteln und bei deren Verarbeitung zu einer Arzneiform Schwierigkeiten auftreten können, die auf Polymorphie zurückzuführen sind. Interessanterweise zeigen Modifikationen des Cephaloridins (35) unterschiedliche Hygroskopizität, worauf bei längerem Aufbewahren unbedingt zu achten ist. Ferner ist bekannt, daß sich Modifikationen des Barbitals unterschiedlich gut verpressen lassen, da sie in ihrer Bereitschaft zum plastischen Fließen nicht gleich sind (194).
Diese Beispiele machen deutlich, daß die Polymorphie sehr wohl von Bedeutung sein kann für die pharmazeutische Technologie, daß aber beim Einsetzen metastabiler Formen äußerst selten ein Einfluß auf die Bioverfügbarkeit feststellbar ist.

5.
In den Kapiteln 1 und 2 wurde eine ausführliche Beschreibung der Polymorphieangaben in allgemeinen Vorschriften, Arznei- und Ergänzungsbüchern gegeben. Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß es in den letzten Jahren an Empfehlungen zur praktischen Aus-

nützung polymorpher Formen nie gefehlt hat, daß aber diesbezüglich konkrete Vorschriften für Apotheke und Industrie praktisch nicht existieren. Lediglich BPC 73 (21) schreibt in zwei Fällen den Einsatz einer bestimmten Form vor. Diese Tatsache wird dann verständlich, wenn man sich klar vor Augen führt, was Polymorphie für den Praktiker letztlich zu bedeuten hat:
Probleme, die bei der Identifizierung polymorpher Formen auftreten können, lassen sich umgehen, wenn man Nachweisreaktionen an Lösungen des Arzneimittels durchführt.
Solange nur wenige Beispiele für die extreme Änderung der Wirksamkeit einer Arzneiform aufgrund von Polymorphie herangezogen werden können , sollte das Gebiet von der biopharmazeutischen Sicht her nicht überschätzt werden.

6 Zusammenfassung

Nach Angaben in der Literatur und nach eigenen Überlegungen wurden acht Corticosteroide aus Lösungsmitteln kristallisiert und nach dem Trocknen auf verschiedenem Wege einer simultanen DTA/DTG/TG/T-Untersuchung unterworfen.
Die Thermoanalyse von Kristallisaten des Chlormadinonacetats ergab, daß das Handelsprodukt als Modifikationsgemisch vorlag und daß durch die Kristallisation aus Aceton eine Modifikation entstanden war, die einen um 8 K niedrigeren Schmelzpunkt aufwies, als die übrigen untersuchten Produkte. Eine Solvatbildung des Corticosteroids mit den verwendeten Lösungsmitteln konnte nicht nachgewiesen werden. Im Falle der Cortisonacetatkristallisate konnte die Existenz zweier polymorpher Modifikationen gezeigt werden, von denen die metastabile Form meist durch Desolvatation pseudopolymorpher Formen zu erhalten war. Mittels DTA/DTG konnte die molare Zusammensetzung mehrerer Solvate bestimmt werden. Die Untersuchung von Kristallisaten des Desoxycorticosteronacetats verlief völlig negativ. Weder Polymorphie noch Pseudopolymorphie konnte festgestellt werden. Auch beim Dexamethason war die fehlende Ausbildung polymorpher Formen festzustellen. Für ein in der Literatur beschriebenes Chloroformsolvat wurde ein Verhältnis Steroid : Kristallflüssigkeit gemessen, welches es erlaubte, einen echten Einbau des Chloroforms in das Kristallgitter auszuschließen. Die Versuche mit Fluorhydrocortisonacetat brachten eine Fülle von Informationen. So konnten die thermische Stabilität und die molare Zusammensetzung mehrerer pseudopolymorpher Formen bestimmt werden, aus denen dann jeweils nach Desolvatation Gemische der stabilen mit metastabilen Modifikationen entstanden. Durch unterschiedliche thermische Nachbehandlung der aus Chloroform gewonnenen Kristallisate konnten zwei reine metastabile Modifikationen erhalten werden. Die Untersuchung von Mesterolon brachte das Vorliegen von zwei Modifikationen, deren Schmelzpunkte sich um ca. 12 K voneinander unterschieden. In mehreren Fällen konnte das Vorliegen von Modifikationsgemischen gezeigt werden. Im Gegensatz zum Prednisolonacetat, bei dem weder Polymorphie noch Pseudopolymorphie

festzustellen waren, konnten beim Prednisolon zwei Stabilitätsstufen, sowie verschiedene Solvate nachgewiesen werden.

Im darauffolgenden Abschnitt wurde ein Zusammenhang hergestellt zwischen der Peakfläche der exothermen Vorreaktion und der Aufheizgeschwindigkeit. Um einzelne Phasen der Thermoanalyse eines Prednisolonkristallisats untersuchen zu können, wurde ein Stickstoffkühlsystem konstruiert, welches es gestattete den DTA-Aufheizprozeß abrupt zu stoppen.
In einem weiteren Teil der Arbeit wurden feste Coticosteroide einer infrarotspektroskopischen Untersuchung unterzogen. Es wurden im einzelnen die unterschiedlichen Banden von thermisch nicht belasteten Kristallisaten dargestellt und die Bandenverschiebungen eines thermisch belasteten Produktes diskutiert.

Um die Ergebnisse der Thermoanalyse mit denen der Thermomikroskopie vergleichen zu können, wurde die Steuerung der Thermowaage zum Betreiben und zur Regelung eines Heizmikroskops umgebaut. Einzelne Momente der thermomikroskopischen Untersuchung wurden photographisch festgehalten und eine Interpretation der einzelnen Erscheinungen mit Hilfe verschiedener Kristallisationstheorien versucht.
Einen letzten Schwerpunkt der Arbeit bildeten Bestimmungen der Lösungseigenschaften der einzelnen Corticosteroidkristallisate. Die Bestimmung der Löslichkeit wurde in Hilfslösungsmitteln durchgeführt und die erhaltenen Ergebnisse auf das wäßrige System übertragen. Die Lösungsgeschwindigkeit wurde diskontinuierlich mittels eines Flügelrührmodells ermittelt. Abschließend wurden noch mit Hilfe einer selbst konstruierten Durchflußzelle Lösungssummationskurven aufgenommen.

7 Literatur - Verzeichnis

(1) 2.AB-DDR,2. Arzneibuch DDR 1975, Akademie Verlag, Berlin 1975

(2) Aguiar, A.J., Krc, J., Kinkel, A.W., Samyn, J.C., J.Pharm.Sci. 56, 847(1967)

(3) Akita, K., Kase, M., J.Phys.Chem. 72, 906(1968)

(4) Allen, L.V., Yanchick, V.A., Maness, D.D., J.Pharm.Sci. 66, 494(1977)

(5) Bailey, A.E., Melting and Solidification of Fats, Intersciece, New York,N.Y., 1950

(6) Baker, A.W., J.Phys.Chem. 61, 450(1957)

(7) Ballard, B.E., Nelson, E., J.Pharmacol.exp.Therap. 135, 120(1962)

(8) Bartos, J., Mises au Point de Chimie analytique, organique Pharmaceutique et bromatologique 19, 1(1970)

(9) Bergren, G., J. of Thermal Analysis 1, 765(1969)

(10) Biles, J.A., J.Am.Ph. Ass.Sci. Ed., XLIV, 75(1955)

(11) Biles, J.A., J.Pharm.Sci. 50, 464(1961)

(12) Biles, J.A., J.Pharm.Sci. 51, 601(1962)

(13) Biles, J.A., J.Pharm.Sci. 52, 1066(1963)

(14) Böhme, H., Hartke, K., Deutsches Arzneibuch 7.Ausgabe,Kommentar, Govi-Verlag, Frankfurt 1971

(15) Böhme, H., Hartke, K., Europäisches Arzneibuch Bd.I und II, Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt 1976

(16) Borchardt-Otto, W., Kristallographie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976 (S. 6)

(17) Bouché , R., Draguet-Brughmans, M., J.Pharm.Belg. 32, 23(1977)

(18) BP 63, British Pharmacopoeia 1963, The Pharmaceutical Press, London 1961

(19) BP 73, British Pharmacopoeia 1973, Her Majesty's Stationery Office, London 1973

(20) BPC 63, British Pharmaceutical Codex, The Pharmaceutical Press, London 1963

(21) BPC 73, British Pharmaceutical Codex 1973, The Pharmaceutical Press, London, 1973

(22) Brauns, R., Chemische Mineralogie, Chr. Herm. Tauchnitz, Leipzig 1896

(23) Brockhaus Enzyklopädie, Bd. VIII, F.A. Brockhaus, Wiesbaden 1969

(24) Brown, R.A., Internat. Labmate, Sept. 1976

(25) Büchi, J., Hasler, Ch., Pharm.Acta Helv. 49, 47(1974)

26) Büchi, J. Hasler, Ch., Pharm.Acta Helv. 49, 102(1974)

27) Burger, A., Sci. Pharm. 43, 152(1975)

28) Burger, A., Arzneim.-Forsch. 25, 24(1975)

29) Burger, A., Kurzreferat im Programmheft zum 24. Jahreskongress der APV, Forum Technologicum 1978

30) Callow, R.K., Kennard, O., J.Pharm.Pharmacol. 13, 723(1961)

31) Carless, J.E., Moustafa, M.A. Rapson, H.D.C., J.Pharm.Pharmacol. 18S, 190 S(1966)

32) Carless, J.E., Moustafa, M.A., Rapson, H.D.C., J.Pharm.Pharmacol. 20, 630, 639(1968)

33) Carroll, B., Manche, E.P., Thermochim.Acta 4, 449(1972)

34) Cassel, B., Analysentechn.Ber., Perkin-Elmer & Co, 42(1975)

35) Chapman, J.H., Page, J.E., Parker, A.C., Rogers, D., C.J. Sharpand, S.E. Staniforth, J.Pharm.Pharmac. 20, 418(1968)

36) Chattaway, F.D., J.Chem.Soc. 107, 1773(1915)

37) Chiou, W.L., Chen, S.-J., Athanikar, N., J.Pharm.Sci. 65, 1702 (1976)

38) Choinka, A., Przemysl Chemiezmy 50, 282(1971)

39) Clement, D., Vérain, A., Durif, A., Ann.pharm.fr. 36, 105(1978)

40) DAB 7, Deutsches Arzneibuch, 7.Ausg., BRD 1968, Deutscher Apothekerverlag, Govi-Verlag, Stuttgart 1973

41) DAB 8, Deutsches Arzneibuch 8. Ausgabe 1978, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 1978

42) DAC, Deutscher Arzneimittel-Codex, Govi-Verlag, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1972-1977)

43) Dammer, O., Lehrbuch der anorganischen Chemie, Bd. IV, Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart 1903

44) D'Ans-Lax, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Bd.III, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970

45) Deeg, E., Ber.dtsch.Keram.Ges. 33, 321(1956)

46) Dibbern, H.W., Wirbitzki, E., PZ 48, 1848(1971)

47) Eckert, Th., Müller, J., J.Arch.Pharm. 310, 70(1977)

48) Eckert, Th., Müller, J., J.Arch.Pharm. 310, 116(1977)

49) Eggert, J., Lehrbuch der physikalischen Chemie, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 1960

50) Elias, H.G., Makromoleküle, Hüthig & Wepf Verlag, Basel 1975

51) EuAB, Europäisches Arzneibuch = European Pharmacopoeia I-69, II-71, III-75, Suppl. III-77, Maisonneuve S.A., France

52) Finholt, P., Kristiansen, H., Schmidt, O.C., Wold, K., Norsk Farmaceutiks Selskap, 28, 17(1966)

(53) Fowkes, F.M. et al., Agricultural and Food Chemistry 8, 203(1960)

(54) Fuchs, P., Raptis, G., Informationsdienst APV 4, 185(1970)

(55) Gäumann, A., Oswald, J., Chimia 21, 421(1967)

(56) Garrat, D.C., Marshall, P.G., J.Pharm.Pharmacol. 6, 950(1954)

(57) Gibaldi, M., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Herausg. L. Lachmann, H.A. Liebermann, J.L. Kanig, Lea & Febiger, Philadelphia 1970

(58) Gordon, S., Camphell, C., Anal.Chem. 32, 271 R(1960)

(59) Graf, E., Gadamers Lehrbuch der chem. Toxikologie u. Anleitung zur Ausmittelung der Gifte, Bd. II, Vandenhoeck u. Rupprecht, Göttingen 1966

(60) Graf, E., Nürnberg, E., Pharm.UZ 2, 49(1974)

(61) Griffiths, R.V., Mitchell, A.G., J.Pharm.Sci. 60, 267(1971)

(62) Guillory, J.K., Hwang, S.C., Lach, J.L., J.Pharm.Sci. 58, 301(1969

(63) Guillot, B.R., Lombard, A.P., The Suppository, Maloine S.A., éd., Paris, 1973

(64) Haleblian, J.K., J.Pharm.Sci. 64, 1269(1975)

(65) Haleblian, J., McCrone, W., J.Pharm.Sci. 58, 911(1969)

(66) Hamlin, W.E., Northam, J.I., Wagner, J.E., J.Pharm.Sci. 54, 1651(1965)

(67) Hannah, R.W., Swinehart, J.S., Experimente zur IR-Spektroskopie, The Perkin-Elmer Corp.(1968)

(68) Hartshorne, N.H., Stuart, A., Practical optical crystallography, Edward Arnold Publishers, Ltd., London 1964

(69) Hartshorne, N.H., Stuart, A., Crystals and the Polarising Microscope, 4th ed., Edward Arnold Publishers, Ltd., London 1969

(70) Helv.VI, Pharmacopoea Helvetica Editio Sexta, Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern 1971

(71) Hentze, G., Voege, H., Pharm.Ind. 33, 519(1971)

(72) Higuchi, T., Shefter, E., J.Pharm.Sci. 52, 781(1963)

(73) Higuchi, W.I., Lau, P.K., Higuchi, K., Shell, J.W., J.Pharm. Sci. 52, 150(1963)

(74) Higuchi, W.I., Mir,N.A., Desai, S.J.,J.Pharm.Sci.54,1405(1965)

(75) Hoeke, M., Pharm.Weekblad, 104, 935(1969)

(76) Huang, T.Y., Acta pharmac.int.(Copenhagen) 2, 43(1951)

(77) Hunt, J.M., Wisherd, M.P., Bonham, L.C., Anal.Chem. 22, 1478 (1950)

(78) Jacobson, H., Gibbs, I., J.Pharm.Sci. 62, 1543(1973)

(79) Jacobson, H., Reier, G., J.Pharm.Sci. 58, 631(1969)

(80) Jones, R.N., Dobriner, K., Vitamines and Hormones, Vol. VIII, 293, Academic Press, New York (1949)

(81) Junginger, H., DAZ 48, 1880(1976)

(82) Junginger, H., Pharm.Ind. 38, 724(1976)

(83) Junginger, H., Pharm.Ind. 39, 68(1977)

(84) Junginger, H., Pharm.Ind. 39, 822(1977)

(85) Junginger, H., Führer, C., DAZ 35, 1273(1976)

(86) Karutz, I., Stranski, I.N., Z.anorg.allg.Chem. 292, 330(1957)

(87) Kendall, D.N., Anal.Chem. 25, 382(1953)

(88) Kissinger, H.E., Anal.chem. 29, 1702(1957)

(89) Koch, H., Pharm.UZ, 4, 115(1978)

(90) Kofler, L., Mikrochem. 15, 242(1934)

(91) Kofler, A., Mikroskopie (Wien) 5, 153(1950)

(92) Kofler, L., Brandstätter, M., Chemie 55, 77(1942)

(93) Kofler, L. und A., Thermomikromethoden, Verlag Chemie, Weinheim (Bergstraße) 1954

(94) Kuhnert-Brandstätter, M., ÖAZ 19, 297(1959)

(95) Kuhnert-Brandstätter, M., Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals, International Series of Monographs in the Analytical Chemistry Vol.45, Pergamon Press Oxford, 1971

(96) Kuhnert-Brandstätter, M., Informationsdienst APV, 19, 73(1973)

(97) Kuhnert-Brandstätter, M., PharmUZ, 4, 131 (1975)

(98) Kuhnert-Brandstätter, M., Pharm.Ind. 39, 377(1977)

(99) Kuhnert-Brandstätter, M., Aepkers, M., Mikrochim.Acta, 1055(1962)

(100) Kuhnert-Brandstätter, M., Burger, A., Pharm.Ind. 34, 187(1972)

(101) Kuhnert-Brandstätter, M., Burger, A., Pharm.Ind. 34,353(1972)

(102) Kuhnert-Brandstätter,M., Burger, A., Pharm.Ind. 34, 496(1972)

(103) Kuhnert-Brandstätter, M., Gasser,P., Microchem.J. 16, 419(1971)

(104) Kuhnert-Brandstätter, M., Gasser, P., Microchem.J. 16,577(1971)

(105) Kuhnert-Brandstätter, M., Gasser, P., Microchem.J. 16,590(1971)

(106) Kuhnert-Brandstätter, M., Grimm, H., Mikrochim.Acta 115-126; 127-139(1968)

(107) Kuhnert-Brandstätter, M., Grimm, H., Sci.Pharm. 35,287(1967)

(108) Kuhnert-Brandstätter, M., Hoffmann, R., Senn, M., Microchem.J. 7, 357(1963)

(109) Kuhnert-Brandstätter, M., Junger, E., MikrochimActa 238(1964)

(110) Kuhnert-Brandstätter, M., Junger, E., Kofler, A., Microchem.J. 9, 105(1965)

(111) Kuhnert-Brandstätter, M., Kofler, A., Mikrochim.Acta 847(1959)

(112) Kuhnert-Brandstätter, M., Schöninger, W., Mikrochim.Acta, 1075(1962)

(113) Kuhnert-Brandstätter, M., Wunsch, S., Mikrochim.Acta 1297(1969); 1308(1969)

(114) Kunihisa, K.S., Bull.Chem.Soc.Jap. 46, 2862(1973)

(115) Kunihisa, K.S., Shinoda, T., Bull.Chem.Soc.Jap. 48, 3506(1975)

(116) Kunze, W., Chemie-Technik 5, 321(1976)

(117) Labo 21, 681(1977)

(118) Lange, W.E., Merle, E.A., J.Pharm.Sci. 51, 1102(1962)

(119) Lange, W.E., Stein, M.E., J.Pharm.Sci. 53, 435(1964)

(120) Langenbucher, F., J.Pharm.Sci. 58, 1265(1969)

(121) Le Chatelier, H., Z.physik. Chem. 1, 398(1887)

(122) Lee, K.C., Hersey, J.A., J.Pharm.Pharmac.29, 249(1977)

(123) Lehmann, O., Molekularphysik, Engelmann, Leipzig, 1888

(124) Lerk, C.F., Zuurmann, K., J.Pharm.Pharmacol. 22, 319(1970)

(125) Leutwein, Sommer-Kulaszewski, Allgemeine Mineralogie, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin 1960

(126) Levy, G., J.Pharm.Sci. 52, 1039(1963)

(127) Levy, G., Antkowiak, J.M., Procknal, J.A., White, D.C., J.Pharm.Sci. 52, 1047(1963)

(128) Levy, G., Gumptow, R.H., J.Pharm.Sci. 52, 1139(1963)

(129) Levy, G., Leonards, J.R., Procknal, J.A., J.Pharm.Sci. 54, 1719(1965)

(130) Lippold, B.C., Einführung in die Biopharmazie, Deutscher Apotheker Verlag,Stuttgart 1974

(131) List, P.H., Hörhammer, L., Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd.II, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1969

(132) List, P.H., Thron, Th. Pharm.Ind. 40, 253(1978)

(133) Lix, H., Gensch, K.-H., Schenck, G., DAZ 40, 1490(1971)

(134) Lombardi, G., For better Thermal Analysis, Rom (Inst. Min. Pet. Univ.Roma), 1977

(135) Mackenzie, R.C., Differential Thermal Analysis, Academic Press, London-New York, 1970, Bd.I

(136) Marti, E.R., Thermochim.Acta 5, 285(1973)

(137) Martin, A., Doluisio, J.T., Edts., Industrial Bioavailability and Pharmakokinetics, College of Pharmacy, Drug Dynamics Institute University of Texas, Austin, Texas, 78 712,May 197

(138) Martin, A.N., Swarbrick, J., Cammarata, A., Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1975(S. 85)

(139) Maruyama, M., Hayashi, N., Kishi, M., Takamine Kenkyusho Nempo 13, 176(1962)

(140) McCrone, W.C., Anal.Chem. 21, 421, 1016(1949)

(141) McCrone, W.C., Fusion Methods in Chemical Microscopy, Interscience New York, N.Y., 1957

(142) McCrone, W.C., The Study of the Polymorphism Using Microscopic Fusion Methods, Vol.II, N.D., Cheronis, Ed. Interscience, New York, 1962 (S. 243)

(143) McCrone, W.C., Physics and Chemistry of the organic solid state. Vol.II, D.Fox, M.Labes, A. Weissberger, Eds., Interscience, New York, N.Y. 1965

(144) McCrone, W.C., Mettler Tech.Bull. No 3003, Hot Stage Microscopy 1968

(145) Mesley, R.J., Spectrochim.Acta 22, 889(1966)

(146) Mesley, R.J., J.Pharm.Pharmac. 20, 877(1968)

(147) Mesley, R.J., Clements, R.L., J.Pharm.Pharmac. 20, 341(1968)

(148) Mesley, R.J., Clements, R.L., Flaherty, B., Goodhead, K., J.Pharm.Pharmac. 20, 329(1968)

(149) Mesley, R.J., Houghton, E.E., J.Pharm.Pharmac. 19, 295(1967)

(150) Mesley, R.J., Johnson, C.A., J.Pharm.Pharmacol. 17,329(1965)

(151) Mettler-Info: Instrumente zur Bestimmung thermischer Kennzahlen (1977)

(152) Mitscherlich, E., Ann.chim. 19, 411(1821)

(153) Mitscherlich, E., Über die Körper, welche in zwei verschiedenen Formen krystallisiren, gel.i.d.Akad.d. Wissensch. am 26.6.1823, Berlin

(154) Moore, W.J., Hummel, D.O., Physikalische Chemie, Verlag Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1973

(155) Müller, B.W., Habilitationsschrift, Marburg 1976

(156) Mullins, J.D., Macek, Th.J., J. Am.Pharmac. Ass. 49, 245(1960)

(157) Nakanishi, K., Infrared Absorption Spectroscopy, Tokyo, Nakado Comp., 1964

(158) Nürnberg, E., Habilitationsschrift, Marburg 1970

(159) Nürnberg, E., Pharm.Ind. 38, 74(1976)

(160) Nürnberg, E., Progr.Colloid & Polymer Sci. 59, 55(1976)

(161) Nyswander, R.E., Phys.Rev., 28, 291(1910)

(162) O'Connor, L.T., Fatty Acids, K.S. Marklay, 2nd ed.,pt.I, Interscience New York, N.Y., 1960 (S. 285-375)

(163) ÖAB 9, Österreichisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Österreichische Staatsdruckerei, Wien 1960

(164) O'Neill, M.J., Anal.Chem. 36, 1238(1964)

(165) Page, J.E., Chem.Ind. (London), 58 (1957)

(166) Pauling, L., Chemie eine Einführung, Verlag Chemie, Weinheim (Bergstrasse) 1956

(167) Pearson, J.T., Varney, G., J.Pharm.Pharmac. 21, Suppl. 60 S (1969)

(168) Pfeifer, G.Y., Flóra, T., Acta Chim. Acad. Scient. Hungariae 51, 223(1967)

(169) Pheasant, R., J.Am.Chem.Soc. 72, 4303(1950)

(170) Plato, C., Anal.Chem. 44, 1531(1972)

(171) Plato, C., Glasgow, A.R. Jr.Anal.Chem. 41, 330(1969)

(172) Poole, J.W., Owen, G., Silverio, J., Freyhof, J.N., Rosenman, S.B., Current.Therap.Res. 10,292(1968)

(173) Raaz, R., Röntgenkristallografie, Verlag Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1975

(174) Ravich, G., Burtsev, Y., Doklady Akad.Nauk. SSSR, 137, 1155(196

(175) Rawlins, F.I.G., Rideal, E.K., Proc.Roy.Soc., A 116,140(1927)

(176) Reinkober, O., Ann.Physik. 34, 343(1912)

(177) Reubke, R., Mollica, J.A. Jr., J.Pharm.Sci. 56, 822(1967)

(178) Robertson, R., Fox, J.J., Martin, A.E., Phil.Trans.Roy.Soc., A 232, 463(1934)

(179) Robertson, R., Fox, J.J., Martin, A.E., Proc.Roy.Soc.,A 157, 579(1936)

(180) Röpke, H., Neudert, W., Z.Anal.Chem. 170, 78(1959)

(181) Rogers, R.N., Anal.Chem. 44, 1336(1972)

(182) Rothe, W., Schellhorn, J.,Pharm.Ind. 39, 801(1977)

(183) Saias, E., Ann.Pharm.Franc., 29, 263(1971)

(184) Saksena, B.D., Proc.Indian Acad.Sci., 12 A, 93(1940)

(185) Schulmann, J.H., Schumb,W.C., J.Amer.chem.Soc. 65, 878(1943)

(186) Schultze, D., Differentialthermoanalyse, Verlag Chemie, Weinhei Bergstraße, 1969

(187) Seyler, R.J., Kalbfleisch, E., Internat.Laboratory, March/April 40(1978)

(188) Simon, F., Nature, 125, 855(1930)

(189) Smakula, E., Gori, A., Wotiz, H., Spectrochim.Acta 9, 346(1957)

(190) Spehr, Th., Thiesse, A., Mauer, E., Pharm.Ind. 38, 1154(1976)

(191) Stecher, P.G., The Merck Index, Merck & Co., Inc.Rahway, N.J., USA 1960

(192) Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., Pharmazeutische Technologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

(193) Summers, M., Carless, J., Enever, R., Pharm.Pharmacol. 22, 615 (1970)

194) Summer, M.P., Enever, R.P., Carless, J.E., J.Pharm.Sci. 66, 1172(1977)

195) Sutherland, G.B.B.M., Willis, H.A., Trans.Faraday Soc., 41, 289(1945)

196) Tamura, G., Kuwano, H., J.Pharm.Soc.Japan, 81, 755(1961)

197) Tingstad, J.E., Riegelmann, S., J.Pharm.Sci. 59, 692(1970)

198) Trivedi,J., Shell, J.W., Biles, J.A., J.Am.Ph.Ass.Sci.Ed. XlVIII, 583(1959)

199) Tschakert, H.E., Seifen-Fette-Öle-Wachse, 20/21, 499(1974)
22 , 539(1974)
24 , 603(1974)

200) USP XIX, The United States Pharmacopoeia, 19th Rev., United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1975

201) Verma, A.R., Krishna, P., Polymorphism and Polytypism in Crystals, Wiley, New York, 1966(S.7-60)

202) Voigt, R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1975

203) Vold, R.D., J.Am.Chem.Soc. 63, 2915(1941)

204) Vold, R.D., Vold, M.J., J.Phys.Chem. 49, 32(1945)

205) Watson, E.S., O'Neill, M.J., Justin, J., Brenner, N.,Anal.Chem. 36, 1233(1964)

206) Weissberger, A., Rossiter, B.W., Physical Methods of Chemistry, Part V, Wiley-Interscience, S. 494(1971)

207) Wiedemann, H.G., DTA-Arbeitsblatt, Mettler Instr. AG-Greifensee, Zürich

208) Williams, D.E., Norelco Reporter 8, 55(1961)

209) Wöhler, F., Liebig, J., Am.Pharm. 3, 249(1832)

210) Wurster, D.E., Taylor, P.W., J.Pharm.Sci. 54, 670(1965)

Lebenslauf

1948	: am 30. August in Nürnberg geboren
1954 - 1959	: Besuch der Volksschule in Röthenbach/Pegnitz
1959 - 1969	: Besuch des Gymnasiums zu Hersbruck/Mfr.
1969 - 1971	: Apothekerpraktikant in der Stadt-Apotheke zu Röthenbach/Pegnitz
1971	: am 14. Juli pharmazeutisches Vorexamen in Nürnberg
1971 - 1975	: Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg
1973	: am 4. Oktober 1. pharmazeutisches Staatsexamen
1975	: am 1. April 2. pharmazeutisches Staatsexamen
1975	: ab 1. Juni wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für pharmazeutische Technologie
1975	: Beginn einer Dissertation am Institut für pharmazeutische Technologie unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P.H. List
1975	: am 1. August Erteilung der Approbation als Apotheker
1976	: ab 1. August wissenschaftlicher Angestellter am Institut für pharmazeutische Technologie
1978	: am 22. September Vermählung mit Susanne Leykauf

Meine akademischen Lehrer waren die Dame und Herren Professoren: Babel, Böhme, Dimroth, Ebel, Ebert, Eger, Fischer, Försterling, Haake, Hartke, Heitz , Kating, Krieglstein, List, Nürnberg, Otto, Richter, Schiff, Schmitz, Unterhalt, Walcher, Wichtl, Willuhn.